

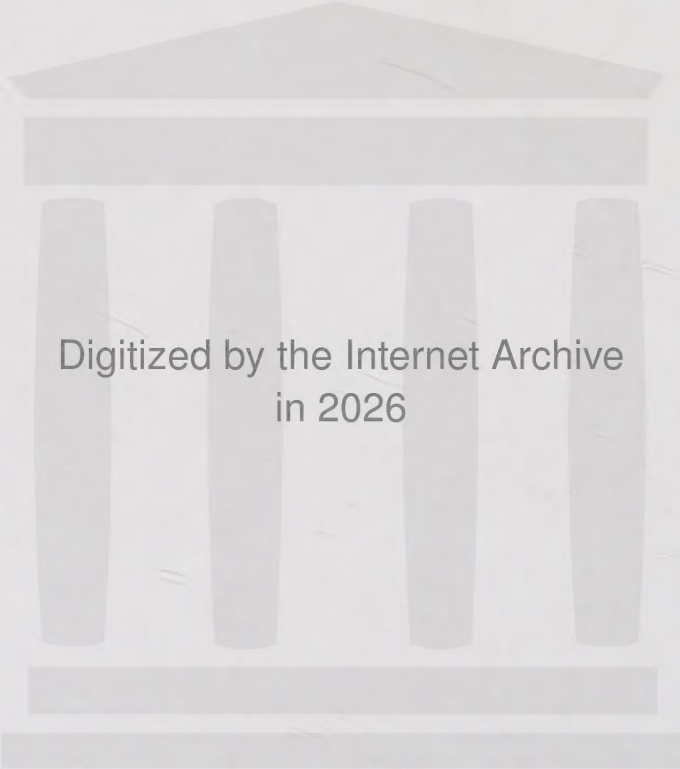
Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Sigurd Blümcke

**LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UNTERSUCHUNGEN ZUR AKUTEN UND
CHRONISCHEN HEPATITIS NON-A, NON-B**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hartmut Lobeck
aus Crostau/Sachsen

14025



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0038

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin (FUB)

Direktor: Prof. Dr. Sigurd Blümcke

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

ZUR AKUTEN UND CHRONISCHEN HEPATITIS NON-A, NON-B

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hartmut Lobeck

aus Crostau/Sachsen

Referent: Prof. Dr. S. Blümcke

Korreferent: Prof. Dr. C. J. Lüders

Zusatzgutachter: Prof. Dr. R. Häring

Prof. Dr. U. Hopf

Prof. Dr. H.-J. Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 23. Juli 1985

Einleitung

1. Hauptteil: WSK - Hauptteil: WSK und WSK

1.1. WSK - WSK

1.2. WSK

1.3. WSK

1.4. WSK und WSK

1.5. WSK

1.6. WSK

1.7. WSK

1.8. WSK

2. WSK und WSK

2.1. WSK und WSK

2.2. WSK und WSK

2.3. WSK und WSK

2.4. WSK und WSK

2.5. WSK und WSK

2.6. WSK und WSK

3. WSK

3.1. WSK und WSK

3.1.1. WSK und WSK

3.1.2. WSK und WSK

3.1.3. WSK und WSK

3.2. WSK und WSK

3.3. WSK und WSK

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung	1
1. Hepatitis NANB - Gegenwärtiger Stand der Forschung	2
1.1. Epidemiologie	4
1.2. Klinik	6
1.3. Diagnostik	10
1.4. Immunologie und Pathophysiologie	12
1.5. Morphologie	14
1.5.1. Lichtmikroskopie	14
1.5.2. Elektronenmikroskopie	16
1.6. Tierexperimentelle Untersuchungen	19
2. Material und Methoden	24
2.1. Auswahlkriterien des Untersuchungsmaterials	24
2.2. Untersuchungsmaterial Lichtmikroskopie	27
2.3. Untersuchungsmaterial Elektronenmikroskopie	32
2.4. Klinische Parameter der untersuchten Patienten	35
2.5. Bearbeitung der Gewebeproben	38
2.6. Untersuchungsmethodik	39
3. Ergebnisse	
3.1. Lichtmikroskopische Befunde bei akuter Hepatitis NANB sowie Vergleichsuntersuchungen mit akuter Hepatitis B und toxischer Hepatitis	44
3.1.1. Verbreiterung der Portalfelder	45
↓	
3.1.35. Zentralvenensklerose	79

3.2. Lichtmikroskopische Befunde bei chronischer H-NANB	80
sowie Vergleichsuntersuchungen	
CPH-NANB - CPH-B - toxische Hepatitis	
CAH-NANB - CAH-B - toxische Hepatitis	
3.2.1. Verbreiterung der Portalfelder	81
↓	
3.2.35. Zentralvenensklerose	115
3.3. Statistische Signifikanzberechnung	116
3.4. Elektronenmikroskopische Befunde bei	120
akuter und chronischer Hepatitis NANB	
3.4.1. Hepatozyten - endoplasmatisches Retikulum	121
3.4.2. Hepatozyten - Zytosol	128
3.4.3. Hepatozyten - Mitochondrien	135
3.4.4. Hepatozyten - Kerne	143
3.4.5. Sinusoide	150
3.4.6. Lobuläre Gallekanälchen	152
3.5. Synopsis klinischer und morphologischer Befunde	154
4. Diskussion	159
4.1. Lichtmikroskopie der akuten H-NANB	161
4.2. Lichtmikroskopie der chronischen H-NANB	176
4.3. Elektronenmikroskopie der akuten/chronischen H-NANB	188
5. Ausblick	195
6. Zusammenfassung	196
7. Literaturverzeichnis	198
Lebenslauf	
Danksagung	

ABKÜRZUNGEN:

Ag	-	Antigen
AIDS	-	Acquired immunodeficiency syndrom
Ak	-	Antikörper
AMA	-	Antimitochondriale Antikörper
ANA	-	Antinukleäre Antikörper
AP	-	Alkalische Phosphatase
CAH	-	Chronisch-aggressive Hepatitis
CMV	-	Zytomegalie-Virus
CPH	-	Chronisch-persistierende Hepatitis
EBV	-	Ebstein-Barr-Virus
Elisa	-	Enzym-linked immunosorbent assay
ER	-	Endoplasmatisches Retikulum
GA	-	Glutaraldehyd
γ-GT	-	Gamma-Glutamyltransferase
H	-	Hepatitis
H-A	-	Hepatitis A
H-B	-	Hepatitis B
H-NANB	-	Hepatitis non-A,non-B
HAV	-	Hepatitis A Virus
HBV	-	Hepatitis B Virus
HBcAg	-	Hepatitis B core Antigen
HBsAg	-	Hepatitis B e Antigen
HBsAg	-	Hepatitis B surface Antigen
HSV	-	Herpes simplex Virus
HTLV	-	Human T lymphoma virus
Ig	-	Immunglobulin
m	-	männlich
n	-	Anzahl
n-ges	-	Gesamtzahl
n-pos	-	Zahl der Fälle mit entspr. Veränderungen
PAP	-	Peroxidase-Antiperoxidase-Komplex
PTH	-	Posttransfusions-Hepatitis
RER	-	Rauhes endoplasmatisches Retikulum
RF	-	Rheumafaktor
RIA	-	Radio-immuno-assay

SER	-	Glattes endoplasmatisches Retikulum
TA	-	Transaminasen
tox	-	toxisch
VLP	-	virus-like-particles
w	-	weiblich

EINLEITUNG

Die virusbedingten Entzündungen der Leber gehören zu den Schwerpunktthemen der klinischen und morphologischen Krankheitsforschung. Die Einführung der Nadelbiopsie in den vierziger Jahren und die Entdeckung des sogenannten Australia-Antigens in den sechziger Jahren stellten Meilensteine im Verständnis der Virushepatitis dar. Von wenigen anderen virusbedingten Hepatitiden abgesehen, stehen heute im Wesentlichen drei Krankheitsgruppen im Vordergrund: Die Virus-A-Hepatitis (H-A), die Virus-B-Hepatitis (H-B) und die bis heute noch nicht einheitlich charakterisierte Gruppe der Hepatitis non-A, non-B (H-NANB).

Während die beiden ersten klinisch und morphologisch gut determinierte Erkrankungen darstellen, sind die Erkenntnisse bei der H-NANB noch lückenhaft.

In der vorliegenden Arbeit werden an Hand eines größeren Untersuchungsgutes morphologische Veränderungen bei der akuten und chronischen Hepatitis NANB mit Hilfe licht- und elektronenmikroskopischer Methoden an Leberbiopsien eines entsprechenden Patientenkollektivs erfasst und mit den Veränderungen bei Hepatitis B sowie toxischer Hepatitis verglichen.

Da die Leber auf Schädigungen unterschiedlicher Art naturgemäß nur relativ begrenzte morphologische Veränderungen entwickeln kann, ist nicht zu erwarten, daß eindeutige und harte morphologische Kriterien gefunden werden, die eine sichere Abgrenzung der H-NANB ermöglichen. Vielmehr ist es das Ziel dieser Arbeit, quantitative Unterschiede im Reaktionsspektrum der Leber auf die Erkrankung bei Hepatitis NANB, Hepatitis B und nicht-viraler toxischer Hepatitis zu verdeutlichen und somit zum besseren Verständnis der Art der Leberschädigung durch den oder die Erreger der Hepatitis NANB beizutragen.

1. GEGENWÄRTIGER STAND DER FORSCHUNG

Epidemiologische und experimentelle Studien zeigten bereits in den 40er Jahren, daß mindestens zwei, wahrscheinlich jedoch mehrere unterschiedliche Erreger für die menschliche "infektiöse" und "Serum-" Hepatitis verantwortlich sind (HAVENS 1945).

Nach der Einführung der Methode der Nadelbiopsie von Lebergewebe und der damit erstmals möglichen systematischen Untersuchung von Lebergewebe lebender Menschen stellte die Entdeckung des Australia-Antigens (heute Hepatitis-B-Surface-Antigen genannt) durch BLUMBERG (BLUMBERG et al. 1965) einen weiteren Meilenstein in der Erforschung und besonders auch im Verständnis des Charakters der Virushepatitiden dar. Hierdurch wurde es erstmals möglich, aus der großen und klinisch uneinheitlichen Gruppe der virusbedingten Hepatitiden die Hepatitis-B (H-B), die sogenannte Serumhepatitis, eindeutig abzugrenzen.

Mit dem elektronenmikroskopischen Nachweis des Hepatitis-A-Virus (HAV) im Stuhl von Patienten, die an Hepatitis epidemica erkrankt waren (FEINSTONE et al. 1973), konnte als weitere Gruppe die Hepatitis-A (H-A) mit objektiven Methoden eindeutig abgegrenzt werden.

Gleichzeitig erhielt die experimentelle Hepatitis-Forschung wesentliche Impulse durch die geglückte Übertragung von Hepatitis-Viren auf Kralenaffen (DEINHARDT et al. 1967).

Ein weiterer, offenbar nur in Verbindung mit der Hepatitis-B vorkommender Erreger ist das sogenannte Delta-Agens (RIZETTO et al. 1980, 1982, 1983), das wahrscheinlich die Prognose dieser Erkrankung beeinflußt und für einen Teil der chronischen Verläufe verantwortlich zu sein scheint. Allerdings ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, daß auch dieses "defektive" Viruspartikel mitverantwortlich für Hepatitis-NANB-ähnliche Bilder ist (POPPER et al. 1983).

Für diese obengenannten Formen der Virushepatitiden sind in den 70er Jahren eine Anzahl serologischer Tests, meistens basierend auf RIA- und

ELISA-Testsystemen, entwickelt worden, so daß die Abgrenzung von HAV- und HBV-Infektionen heute eindeutig möglich ist (BLUMBERG 1980).

Weitere selten vorkommende Virushepatitiden werden durch das Cytomegalievirus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen. Beide können durch Bluttransfusionen übertragen werden (HENLE et al. 1970; PAPAIEVANGELOU et al. 1979), EBV jedoch bedeutend seltener als CMV (FEINSTONE et al. 1975; CONTRERAS et al. 1979). Die Hepatitis ist hierbei meist Teil einer generalisierten systemischen Erkrankung (STERN 1972) und zeigt im Unterschied zu bisher beobachteten Fällen von H-NANB meist mildere klinische Verläufe ohne Übergänge in Chronizität (DIENSTAG 1983a). Diese Virusinfektionen sind heute auch serologisch eindeutig identifizierbar (ALTER et al. 1975; FEINSTONE et al. 1975; VILLAREJOS et al. 1975).

Übrig bleibt eine in sich nicht ganz homogene Gruppe bisher nicht näher charakterisierbarer Hepatitiden mit den Kriterien einer Viruserkrankung, jedoch ohne Nachweis bekannter Virusmarker, die Gruppe der deshalb sogenannten Hepatitis non-A, non-B (H-NANB). Sie ist offenbar weltweit verbreitet und für etwa 10 - 30 % aller Fälle von akuter Hepatitis verantwortlich (PURCELL et al. 1976).

Bisher verlief die Suche nach dem/den Erreger/n erfolglos. Allerdings berichteten SETO et al. im Oktoberheft 1984 des LANCET, daß es ihnen gelungen ist, im Serum von Patienten und von Schimpansen mit gesicherter H-NANB sowie in Plasmaderivaten mit bekannter NANB-Infektiosität das Enzym Reverse Transkriptase, das auch bei dem mutmaßlichen AIDS-Erreger (HTLV-III) vorkommt, nachzuweisen. Danach spricht viel dafür, daß Retroviren zumindest für einen Teil der H-NANB als Erreger in Frage kommen.

1.1. EPIDEMIOLOGIE DER HEPATITIS NON-A, NON-B

1.1.1. Häufigkeit

Nach Angaben von PURCELL et al. (1976) kann man weltweit etwa 10 - 30 % aller Neuerkrankungen an akuter Hepatitis zur H-NANB rechnen.

Nach der amtlichen Meldestatistik erkrankten 1982 in der Bundesrepublik Deutschland mindestens 3011 Personen, das sind 15 % aller gemeldeten Hepatitiden, an akuter H-NANB. Dies entspricht einer Morbidität von 3,5 pro 100 000 Einwohner (LIEHR et al. 1984).

1.1.2. Infektionsmodus

1.1.2.1. Parenteraler Infektionsmodus

Etwa 43 % der Neuerkrankungen an akuter H-NANB in der Bundesrepublik Deutschland sind parenteral übertragen, dazu muß man noch 2 % Erkrankungen bei medizinischem Personal rechnen (LIEHR et al. 1984).

Hauptvertreter in dieser Gruppe ist die sogenannte Posttransfusionshepatitis (PTH-NANB).

Bis zum Jahre 1973 gehörte der größte Anteil der Posttransfusionshepatitiden zur Gruppe der Hepatitis B. Mit der Entwicklung zunehmend sensiblerer Testmethoden ("third generation screening") zur Entdeckung Hepatitis-B-Virus assoziierter Antigene oder Antikörper im Serum von Blutspendern wurde eine immer effektivere Aussonderung potentieller HBV-Überträger möglich. Dies führte zu einer fast vollständigen Verdrängung der H-B aus dieser Gruppe (FIEDLER 1976; AACH 1978).

Trotz dieser Fortschritte hat sich an der Gesamtinzidenz der PTH bisher nicht viel verändert. Ihre Häufigkeit liegt zur Zeit bei Berücksichtigung regionaler Unterschiede nach wie vor zwischen 20 - 30% der Fälle an Neuerkrankungen an Virushepatitis (AACH 1982) bzw. 5 - 10% aller transfundierten Patienten (GOLDFIELD et al. 1975; ALTER et al. 1978). Der Hauptanteil wird jedoch heute aus der Gruppe der H-NANB rekrutiert.

Nach übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen sind 85 - 95% von PTH in den USA und Japan durch NANB-Erreger verursacht (PRINCE et al. 1974; ALTER et al. 1975; PURCELL et al. 1976; SEEF et al. 1978; TATEDA et al. 1979; ALTER 1980; MAUGH 1980; GERETY 1981, 1982).

In Europa sind die Zahlen etwas niedriger (TSIQUAYE 1982), da kommerzielle Spender, die offenbar ein größeres Virusreservoir darstellen, nicht in dem Ausmaß wie in den USA zur Blutspende herangezogen werden. Kommerzielle Spender stellen ein potentielles Infektionsrisiko für eine Vielzahl unterschiedlicher Viruserkrankungen und somit auch für die H-NANB dar (BLUMBERG 1977; KONRAD et al. 1977; ALDOR et al. 1980).

Ein besonders hohes Infektionsrisiko bergen Konzentrate aus Blutbestandteilen, z. B. Faktor-VIII- (CRASHE et al. 1975; NORKRANS et al. 1981) und Faktor-IX-Konzentrate (WYKE et al. 1979), da diese aus einer Vielzahl gepoolter Seren gewonnen werden (TSIQUAYE 1982).

Zusammenhänge in der Ätiologie, aber auch in der Morphologie zwischen der H-NANB und AIDS sind auch aus diesen Gründen nicht zufällig (VOGT et al. 1983; SCHAFF et al. 1983; SETO et al. 1984).

Ein weiterer und häufiger parenteraler Infektionsweg führt über Kontakt mit Blut und Gebrauch von Injektionsnadeln. Zunehmend werden Erkrankungen von H-NANB bei medizinischem Personal, insbesondere in Hämodialyse-einheiten, berichtet (TABOR et al. 1978; WOODMAN et al. 1980; SIMON et al. 1980).

Bis zu 12 % der Drogenabhängigen mit parenteraler Drogenapplikation zeigen klinische Zeichen einer H-NANB (NORKRANS et al. 1979; DIENSTAG et al. 1981).

1.1.2.2. Nicht-parenteral übertragene (sporadische) H-NANB

Die sporadisch auftretende H-NANB zeigt heute weltweit eine Häufigkeit zwischen 15 - 60 %, die mittlere Häufigkeit liegt bei etwa 30 % der Gesamtzahl der H-NANB-Erkrankungen (MÖLLER et al. 1979, NIKAMURA et al. 1979; MAYNARD et al. 1980; KRYGER et al. 1980; GERETY 1982; IWARSON 1982; NORKRANS 1982).

In der Bundesrepublik Deutschland sind nach neueren Berichten etwa 55 %

der Neuerkrankungen an H-NANB nicht-parenteral übertragen (LIEHR et al. 1984).

Bis zu 50% der sporadisch auftretenden Neuerkrankungen sind bei jüngeren Erkrankten im Drogenmilieu anzusiedeln, eine auffallende Häufung findet sich unter Homosexuellen (DIETERICH et al. 1982; GERETY 1982; NORKRANS 1982).

Die perinatale Übertragung von der Mutter zum Neugeborenen, die als nicht-perkutane Übertragung angesehen wird, ist auch bei der H-NANB beobachtet worden (GUPTA et al. 1978; TONG et al. 1981).

Die Art der Übertragung von Person zu Person ist nicht immer klar. In einigen Untersuchungen, insbesondere bei epidemischen Ausbrüchen, ist ein direkter Kontakt zwischen den Erkrankten nicht immer nachzuweisen (DIENSTAG et al. 1977; MATTHIESEN et al. 1980). 6 - 20% der Patienten mit H-NANB geben Kontakt mit anderen Erkrankten an (ALTER et al. 1982; MAYNARD et al. 1983). Eine familiäre Häufung (VILLAREJOS et al. 1975) und Ausbreitung in Heimen für geistig Behinderte (RAKELA et al. 1977) wurden beobachtet.

Ob auch eine fäkal-orale Übertragung möglich ist, ist bisher unklar (MAYNARD et al. 1983).

1.2. KLINIK DER HEPATITIS NANB

Die Beobachtungen von zahlreichen, durch Ausschlußdiagnose gut charakterisierten Patientenkollektiven, haben gezeigt, daß die akute H-NANB, verglichen mit der H-B einen ähnlichen, jedoch mildereren Krankheitsverlauf zeigt, daß aber häufiger Übergänge in chronische Verlaufsformen, auch dann mit mildereren Verläufen, vorkommen (DIENSTAG 1983a).

1.2.1. Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit aus zahlreichen Beobachtungen hochgerechnet beträgt bei der PTH-NANB 7,8 Wochen (550 Patienten).

Bei der PTH-B ist sie mit 11,8 Wochen (149 Patienten) im Vergleich dazu etwas länger (DIENSTAG 1983a).

Für die PTH-NANB werden in der Literatur Inkubationszeiten zwischen 2 - 26 Wochen angegeben. 80 - 90% aller Fälle treten innerhalb von 5 - 12 Wochen nach einer Transfusion auf (ALTER et al. 1978, 1982).

Inkubationszeiten unter 1 Woche sind bei versehentlicher perkutaner Inokulation mit kontaminierten Blutprodukten, die für Forschungszwecke benutzt wurden (GUYER et al. 1979) oder bei Plasmapheresen vor Entdeckung ihrer Infektiosität reinfundiert wurden (DIENSTAG et al. 1981), beobachtet worden. Erste Transaminasenanstiege werden manchmal schon wenige Tage nach Inokulation (Transfusion), längere Zeit vor Erreichen des Erkrankungsgipfels (50.-70. Tag), registriert (LIEHR et al. 1984). Es scheint also Fälle mit sehr kurzer, aber auch mit relativ langer Inkubationszeit zu geben. Dies gilt als ein Hinweis dafür, daß mindestens zwei unterschiedliche Erreger für die H-NANB ursächlich verantwortlich sind (BRADLEY et al. 1980).

Die Dauer der Virämie, untersucht durch Inokulation von Schimpansen mit Seren von Patienten unterschiedlicher Krankheitsstadien, reicht von wenigen Wochen vor und nach Ausbruch der akuten Erkrankung (TABOR et al. 1979) bis zu mehreren Jahren bei chronischen Verläufen (TABOR et al. 1980).

1.2.2. Klinischer Verlauf

1.2.2.1. Akute H-NANB

Das klinische Bild der akuten H-NANB ist kaum unterscheidbar von dem anderer Virushepatitiden. Sie hat jedoch einen etwas mildereren Verlauf, die Serumtransaminasengipfel sind niedriger, und die Zahl der asymptomatischen und anikterischen Fälle ist höher als bei der akuten H-B. Etwa 50 % aller Patienten zeigen SGPT-Gipfel unter 800 U/l, die Bilirubinwerte im Serum steigen kaum über 7 mg/dl (DIENSTAG et al. 1977; BERG et al. 1980; KOFF et al. 1982).

Fulminante Verläufe mit fatalem Ausgang kommen selten vor (NORKRANS 1978).

Die Transaminasenverläufe werden von zahlreichen Untersuchern (s. DIENSTAG 1983a) als "häufig in der Höhe schwankend" beschrieben.

TATEDA et al. (1979) unterscheiden 3 Hauptmuster:

- a) monophasischer schneller Anstieg bis zum Transaminasengipfel und schneller Abfall (bei 47% der Patienten, meist kombiniert mit schwererem, aber zeitlich limitierten Krankheitsverlauf).
- b) biphasischer Anstieg mit fluktuierendem Enzymmuster (24% der Patienten, meist kombiniert mit protrahierten Verläufen).
- c) Transaminasenanstieg mit Plateaubildung (bei 29% der Patienten, ebenfalls mit protrahierten Verläufen).

Bei akuter und chronischer H-NANB findet sich eine im Vergleich zur H-A und H-B deutlichere Erhöhung der Gamma-GT (LIEHR et al. 1984).

1.2.2.2. Chronische H-NANB

Die H-NANB zeigt im Vergleich zur H-B eine deutlich stärkere Tendenz zu chronischen, allerdings mildereren Verläufen (DIENSTAG 1983a; KRYGER 1983).

Bei der parenteral erworbenen H-NANB beträgt die Chronizitätsrate 40 % (GOLDFIELD et al. 1975; ALTER et al. 1978, 1982; BERMAN et al. 1979; LIEHR et al. 1984), bei nicht-parenteraler Infektion liegt sie bei etwa 10 % (0 - 15 %) (NORKRANS 1978; NORKRANS et al. 1979; LIEHR et al. 1984). Übergänge in Leberzirrhose werden in 10 - 20 % aller Fälle beobachtet. Sie entwickelt sich unter Umständen innerhalb von 1 - 2 Jahren (KNOVELL 1977; RAKELA et al. 1979; KORETZ et al. 1980; REALDI et al. 1982), kann aber sogar nach Einzelbeobachtungen auch 4 - 12 Monate nach Auftreten der akuten H-NANB ausgebildet sein (LIEHR et al. 1984).

1.2.2.3. Asymptomatischer Trägerstatus

Wahrscheinlich gibt es bei der H-NANB wie auch bei der Hepatitis B einen asymptomatischen Trägerstatus (TABOR et al. 1980).

Dies resultiert aus Beobachtungen, nach denen gesunde Blutspender die

H-NANB auf Blutempfänger übertragen können (HOOFNAGLE et al. 1977; DIENSTAG et al. 1981), sowie bei Übertragungsstudien auf Schimpansen (TABOR et al. 1980).

1.2.2.4. Beziehungen zum Leberkarzinom

Eine ursächliche Bedeutung des HBV bei der Entstehung eines Leberzellkarzinoms wird nicht bezweifelt (POPPER et al. 1979; BLUMBERG 1981).

Die Ähnlichkeit der H-NANB in Klinik und Morphologie mit der H-B läßt ähnliche Beziehungen vermuten, zumal bis zu 30 % der Patienten mit Leberzellkarzinom keine Serummarker für HBV aufweisen.

Obwohl in einzelnen Fällen Übergänge von der CAH-NANB in ein primäres Leberzellkarzinom gesichert sind, ist eine eindeutige Stellungnahme zur Kausalität erst möglich, wenn ein positiver Nachweis des/der Erreger/s der H-NANB und somit ein serologisches Screening möglich ist (RESNICK et al. 1982; MAUPASS et al. 1979; AYOOLA et al. 1982).

1.3. DIAGNOSTIK DER H-NANB

Bis heute ist die H-NANB lediglich per exclusionem diagnostizierbar.

Die Klinik und die Serologie müssen gegen eine floride H-A (Fehlen von HAV-Antikörpern der IgM-Klasse), gegen eine akute oder chronische H-B (Fehlen von Hepatitis-B-Surface-, -Core-, -e-Antigen, keine Antikörper gegen HBc-Antigen vom IgM-Typ) sowie andere Virusinfektionen (EBV, CMV, HSV) sprechen. Außerdem sollte eine medikamentös-allergische sowie eine autoimmune Hepatitis nach den bisherigen Kriterien ausgeschlossen sein (BERG 1980; GERETY 1982).

Wie allerdings klinisch-serologische Studien in größeren Patientenkollektiven und Übertragungsversuche von H-NANB auf Schimpansen zeigen, spielen das CMV, EBV und HSV nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung einer Virushepatitis. Sie liegen in der Häufigkeit noch unter der 1 %-Grenze (DIENSTAG 1977; TABOR et al. 1978; NORKRANS et al. 1979; WYKE et al. 1979; MÖLLER et al. 1979b; HOLLINGER et al. 1980; KRYGER et al. 1980).

Andere beim Menschen vorkommende Viren, wie Röteln-, Adeno-, Varizella-zoster- und Coxsackie-B-Viren können ebenfalls in seltenen Fällen die Leber befallen und das klinische Bild einer Virushepatitis auslösen (CARMICHAEL et al. 1979; HOOFNAGLE 1979).

Neben den klinischen Hinweisen auf eine virusbedingte Hepatitis (typischer Erkrankungsbeginn und Verlauf, eventuell eine Infektionsquelle), können die Inkubationszeiten, der klinisch eher mildere Verlauf mit häufigerem Auftreten von zwei oder mehreren Erkrankungsgipfeln und die höhere Chronizitätsrate weitere Anhaltspunkte für das Vorliegen einer H-NANB sein (RENGER et al. 1980; GERETY 1982).

An der Entwicklung potenter **serologischer Tests** wird seit einigen Jahren intensiv gearbeitet. Voneinander unabhängig arbeitende Forschergruppen berichten über mehr oder weniger eindeutige serologische Testmethoden mit Antigen-Antikörpersystemen (Immunodiffusion, Immunofluoreszenz-Tests, Counter-Elektrophorese), die zumindest für einen Teil der H-NANB-Fälle positive Ergebnisse bringen (SHIRACHI et al. 1978;

KABIRI et al. 1979; VITVITSKI et al. 1979; TABOR et al. 1979d; GERETY et al. 1979; RENGIER et al. 1979; ARNOLD et al. 1980a,b; SUH et al. 1981; TREPO et al. 1980, 1981, 1982; ALBERTI et al. 1981).

Um die Relevanz dieser unterschiedlichen serologischen Testmethoden und deren Vergleichbarkeit beurteilen zu können, wurde ein "Panel-System" aufgebaut, das letztlich zeigte, daß die Mehrzahl der bekannten serologischen Testsysteme für die H-NANB keine vergleichbaren und daher objektivierbaren Ergebnisse zeigen (ALTER 1982; HOOFNAGLE et al. 1981a). Ein Teil der gefundenen "Antigene" waren auch bei anderen Lebererkrankungen oder hohen Titern zirkulierender Immunkomplexe nicht-viraler Genese im Serum nachweisbar (HOOFNAGLE 1981b).

Die bisher unbefriedigenden Ergebnisse beim Nachweis eines oder mehrerer spezifischer Ag-Ak-Systeme könnten durch eine nur sehr geringe Ag-Produktion während der H-NANB-Infektion, verglichen mit der großen Menge gebildeten HBs-Ag während der HBV-Infektion, verursacht sein. Durch Anwendung hochempfindlicher Techniken (RIA, ELISA) konnten einige Arbeitsgruppen besser reproduzierbare Ergebnisse zumindest bei einem Teil der Patienten erzielen (ARNOLD et al. 1980b; DUERMAYER 1982).

1.4. IMMUNOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER H-NANB

Für die Schädigung des Hepatozyten während einer Hepatitis-B-Infektion sind im Wesentlichen immunologische (humorale und zytotoxische) Mechanismen verantwortlich; das HBV selbst ist offenbar nicht zytopathogen (DIENSTAG et al. 1982; MONDELLI et al. 1984).

Da die H-NANB klinisch, morphologisch und epidemiologisch große Ähnlichkeiten zur H-B zeigt, ist anzunehmen, daß auch die Pathophysiologie der Leberzellschädigung bei beiden Hepatitisformen vergleichbar ist. Wahrscheinlich spielt die immunologische Antwort des Organismus auf den (die) NANB-Erreger bzw. virusinfizierten Hepatozyten - eher als ein direkter zytotoxischer Effekt des Virus - eine entscheidende Rolle bei der Leberschädigung.

Da bisher im Unterschied zur Hepatitis B keine relevanten Serummarker für die H-NANB gefunden werden konnten, ist die Immunpathogenese dieser Erkrankung noch nicht sicher zu klären und diese Annahmen bleiben Hypothese (DIENSTAG 1983a).

POPPER (1982) postuliert einen direkten zytopathogenen Effekt des/der H-NANB-Erreger/s auf die Leberzelle.

Die bisher im Serum von Patienten mit H-NANB entdeckten und beschriebenen **Antigen-Antikörper-Systeme** hielten näheren Untersuchungen und Vergleichen untereinander nicht stand und sind oft nicht eindeutig reproduzierbar. Keines ist bisher allgemein akzeptiert (HOOFNAGLE 1981; HOOFNAGLE et al. 1981; ALTER et al. 1982).

Die akute H-NANB hat **normale Serum-IgM-Werte** (NORKRANS et al. 1980; ZHUANG et al. 1982) und normale (NORKRANS et al. 1980; CAREDDA et al. 1982) oder bis auf das über 6-fache erhöhte (ZHUANG et al. 1982) **Serum-IgG-Werte**.

Autoantikörper kommen bei der akuten H-NANB selten vor (TAGE-JENSEN et al. 1980), werden jedoch bei einem Teil der Patienten mit chronischer H-NANB beobachtet (AACH et al. 1978; TAGE-JENSEN et al. 1980).

Weitere immunologische Befunde, die bei Patienten mit H-NANB beobachtet wurden, sind die folgenden:

- **zirkulierende Immunkomplexe** und antikomplementäre Aktivität im Serum (PURCELL et al. 1971; DIENSTAG et al. 1979)
- Anwesenheit von **Rosettenbildungshemmfaktor** im Serum (CHISARI et al. 1977)
- normaler Anstieg der **Interferonspiegel** im Serum von Patienten mit selbstausgeheilten akuten H-NANB und defekte Interferonproduktion bei Patienten mit fulminanter H-NANB (LEVIN et al. 1982)
- Nachweis "leberspezifischer" Antigene im Serum von 1/3 der Fälle mit akuter H-NANB (DART et al. 1981)
- keine oder nur vereinzelt nachweisbare Antikörper zu "leberspezifischem Protein" (LSP) bei akuter und chronischer H-NANB (MANNES et al. 1981)
- bei anderen Autoren Nachweis eben dieser Antikörper bei bis zu einem Drittel der Patienten mit H-NANB (MELICONI et al. 1981 a,b)
- Fehlen von Lebermembranantikörpern (LMA) bei akuten Fällen (ORTONA et al. 1980)
- normale T- und B-Zell-Zahlen (COLOMBO et al. 1980)
- Defekte in der spontanen Suppressor- und Helfer-Zellfunktion und in der B-Zell Antwort bei Patienten mit CAH-NANB (COOKSLEY et al. 1981, 1982)
- Verminderung des **Helper-/Suppressorzell-Quotienten** mit dadurch vergrößertem Suppressor-Einfluß und Verminderung sowohl der humoralen Immunantwort auf das Virus als auch der Killer-Lymphozytenreaktion auf virusinfizierte Hepatozyten (KLINGENSTEIN et al. 1981).

1.5. BISHER BESCHRIEBENE MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEI DER HUMANEN H-NANB

Die bisher vorliegenden Arbeiten zur Morphologie der menschlichen H-NANB zeigen mehr oder weniger unterschiedliche Befunde im Einzelfall. Das histopathologische Bild der H-NANB scheint zwischen verschiedenen Zentren zu differieren, was Ausdruck einer Infektion durch verschiedene Viren sein könnte (RUGGE et al. 1983). BIANCHI et al. (1983) betonen, daß auch bei ein und demselben Patienten im Laufe der Erkrankung unterschiedliche histologische Bilder auftreten können.

Das histologische Bild der H-NANB zeigt große Ähnlichkeit mit der H-B (RUGGE et al. 1983), jedoch scheinen die Veränderungen geringer ausgeprägt und teilweise nur schwer von einer bereits chronischen Hepatitis abgrenzbar zu sein (VANSTAPEL et al. 1983; DESMET 1984). Auch scheint es im Einzelfall schwierig oder unmöglich zu sein, eine H-NANB von einer autoimmun oder arzneimittelinduzierten Leberschädigung auf rein morphologischer Basis abzugrenzen (DESMET 1984).

1.5.1. Bisher häufiger beschriebene lichtmikroskopische Befunde

1.5.1.1. Veränderungen an den Portalfeldern

Die **Portalfelder** zeigen teils geringe, überwiegend lymphozytäre Infiltration unter Beteiligung weniger Plasmazellen, teils große und lymphfollikelähnliche Lymphozytenansammlungen (KRYGER et al. 1980; DIENES et al. 1982).

An den **portalen Gallengängen** sind bei der H-NANB häufiger alternative Veränderungen ("hepatitis-type" n. POULSEN et al. 1969, 1972) nachweisbar als bei anderweitig verursachten Lebererkrankungen (Kryger et al. 1980; POULSEN 1980; SCHMID et al. 1982).

"**Piecemeal**"-Nekrosen sind oft nur mäßiggradig und vor allem in frühen Krankheitsstadien vorhanden (DIENES et al. 1982; VANSTAPEL et al. 1983).

1.5.1.2. Veränderungen an den Leberzellen

Bei den Veränderungen an den Hepatozyten wird häufig eine meist mäßig-gradige, überwiegend kleintropfige **Verfettung** beschrieben, bei Fällen mit PTH-NANB häufiger als bei sporadischer H-NANB. Ein Zusammenhang mit der Menge infektiösen Agens wird hier vermutet (BAMBER et al. 1981; Kryger et al. 1982; Kryger 1983).

Eine erhöhte Anzahl **eosinophiler Körper** beschreiben DeWOLF-PEETERS et al. (1981). Oft scheinen diese Körper fragmentiert (RUGGE et al. 1983). DIENES et al. (1982) betonen das häufige Vorkommen **eosinophiler Zytoplasmaveränderungen** der Leberzellen.

Das Leberzellzytoplasma zeigt manchmal unregelmäßige Verklumpungen, die teilweise an sog. **Mallory-bodies** erinnern (RUGGE et al. 1983).

Eine vermehrte **Ballonierung** von Leberzellen mit rarefiziertem, feinvaakuolisierten Zytoplasma und hervorgehobener Zellmembran, wie sie von toxischen Leberzellschäden her bekannt ist, wird von BIANCHI et al. (1983a) gesehen.

Hepatozelluläre **Riesenzellen**, wie sie oft bei Neugeborenen gefunden werden, wurden auch bei Fällen mit H-NANB beobachtet (SPICHTIN et al. 1982; THALER 1982).

1.5.1.3. Veränderungen an den Sinusoiden

Die **sinusoidale Zellinfiltration** ist, unter Beteiligung von reichlich Lymphozyten und Ceroidpigment-beladenen Makrophagen, deutlich ausgeprägt (DIENES et al. 1982).

Seltener als bei der H-B zeigen die sinusoidalen Lymphozyten **Margination** oder engen Kontakt ("close-contact") zu Hepatozyten (BAMBER et al. 1981; BIANCHI et al. 1983; SCHEUER et al. 1983) und eosinophilen Körpern (DIENES et al. 1982).

Zusammenfassend kann nach DESMET (1984) gesagt werden, daß bei der H-NANB folgende Veränderungen im Vordergrund stehen:

1. Hepatitis-B-ähnliches Entzündungsbild
2. Vorherrschen von eosinophilen Leberzellveränderungen
3. Mononukleose-ähnliches Entzündungsbild
4. Leberzellveränderungen vom Klarzell- oder toxischen Typ
5. Veränderungen im Sinne der Riesenzell-Hepatitis.

Das Vorherrschen des einen oder anderen Merkmals bei den verschiedenen Untersuchern kann durch unterschiedliche Erreger (RUGGE et al. 1983) oder Differenzen in der Zytotoxizität und der Immunogenität des oder der NANB-Erreger verursacht sein (BIANCHI et al. 1983).

1.5.2. Bisher beschriebene elektronenmikroskopische Befunde

1.5.2.1. "Spezifische" Veränderungen im Leberzellzytoplasma

SHIMIZU et al. fanden erstmals 1979 bei Schimpansen, die mit Serum von Patienten mit H-NANB inokuliert wurden, in der akuten Phase der Erkrankung **zylindrische und tubuläre Veränderungen ("F-changes")** des endoplasmatischen Retikulums (siehe Kap.1.6. Abb.1), die in dieser Form noch nicht bekannt waren. Sie konnten in dieser typischen Ausprägung in Leberzellen beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden.

Allerdings wurden jetzt ähnliche Strukturen in Lymphozyten von Patienten mit erworbenem Immun-Defekt-Syndrom (AIDS) und bei der T-Zell-Leukämie des Erwachsenen beschrieben (SCHAFF et al. 1983).

Dies unterstützt die Annahme, daß Retroviren auch für einen Teil der H-NANB als Erreger in Frage kommen könnten. Im Blut von Patienten und Schimpansen mit H-NANB konnte man jetzt das für diese Viren charakteristische Enzym Reverse Transskriptase nachweisen (SETO et al. 1984).

Undulierende Membranen ("attached curved membranes"), die eventuell ein Vorläufer der sog. "F-changes" sein könnten, kommen auch bei der menschlichen H-NANB vor (GHADIALLY 1982).

Mikrotubuläre Aggregate und sog. "sponge-like compound inclusions", die aus elektronendichtem Material und unregelmäßigen Membranismustern bestehen, werden als Einzelbeobachtungen bei der H-NANB mitgeteilt (DIENES in GHADIALLY 1982).

Tubulo-retikuläre Einschlüsse innerhalb des endoplasmatischen Retikulums wurden bei H-NANB beschrieben (GHADIALLY 1982), sind aber auch schon bei H-A und H-B gefunden worden (SPICHTIN et al. 1983).

Kristallähnliche Ablagerungen von Partikeln, die in kleinen Gruppen liegen, konnten im Zytoplasma bei akuter H-NANB nachgewiesen werden (DANCYGIER 1983).

Fibrinähnliche Inklusionen und "virus-sized particles" sind gelegentlich im Zytoplasma bei H-NANB gefunden worden (DESMET et al. 1983). Sie sind den bereits beschriebenen "mikrotubulären Aggregaten" (GHADIALLY 1982) ähnlich.

DEVOS et al. (1982) beschreiben **charakteristische Einschlüsse** im endoplasmatischen Retikulum von Leberzellen bei Patienten mit H-NANB. Es handelt sich um tubuläre Profile mit regelmäßiger Periodizität, die von HBs-Ag unterscheidbar sind.

1.5.2.2. "Spezifische" Veränderungen an den Leberzellkernen

Nukleäre Partikel von 22 - 27 nm Durchmesser, die in kleinen und größeren Gruppen von mittlerer Dichte auftreten, wurden zuerst von SHIMIZU et al. (1979) in Leberzellkernen von Schimpansen gefunden, die mit Seren von H-NANB-Patienten inokuliert waren.

Gleichartige "viruslike" Partikel wurden später auch bei der menschlichen H-NANB mehrfach beschrieben und lange als spezifisch für eine H-NANB angesehen (GMELIN et al. 1980; GRIMAUD et al. 1980; MORI et al.

1980; BAMBER et al. 1981; BUSACHI et al. 1981; CABRAL et al. 1981; DeVOS et al. 1981; DeWOLF-PEETERS et al. 1981; MARCIANO-CABRAL et al. 1981; DIENES et al. 1982; DESMET et al. 1983; BUSACHI et al. 1984).

In letzter Zeit erschienen Arbeiten mit dem Nachweis gleichartiger Partikel auch bei H-A, H-B, CMV-Hepatitis und einigen nicht-viralen Lebererkrankungen (DeVOS et al. 1983; SPICHTIN et al. 1984), so daß deren Spezifität heute nicht mehr sicher ist (DESMET 1984). Diskutiert wird allerdings, daß sie eine spezifische Antwort der Zellen auf eine Virusinfektion darstellen (BUSACHI et al. 1984).

Ähnliche Partikel wurden inzwischen auch in anderen Zellen (Endothelzellen, Kupffer-Zellen, Ito-Zellen, Fibroblasten) in der Leber (DeVOS et al. 1984) sowie beim malignen fibrösen Histiozytom (FEINSTONE et al. 1982) entdeckt.

Die sonst noch häufiger beschriebenen Veränderungen weichen kaum von den Befunden bei anderen viralen und nichtviralen Lebererkrankungen ab (DESMET 1984).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bisher keine eindeutigen, nur für die H-NANB charakteristischen ultrastrukturellen Veränderungen an den Leberzellen gefunden wurden. Fast alle bisher beschriebenen Veränderungen sind Einzelbeobachtungen und erlauben keine Rückschlüsse auf Spezifität. Der morphologische Virusnachweis steht noch aus.

1.6. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Schimpansen sind ein geeignetes Tiermodell zur Erforschung der Virushepatitis A (DIENSTAG et al. 1975) und B (BARKER et al. 1973; DIENSTAG et al. 1976).

Im Jahre 1978 gelang es erstmalig, Schimpanzen mit dem Serum von Patienten, die an akuter H-NANB erkrankt waren, zu infizieren und die Infektiosität dieser Seren auch in mehreren Tierpassagen nachzuweisen (ALTER et al. 1978; TABOR et al. 1978). In den folgenden Jahren erschienen eine Reihe von Arbeiten, die über einfache Infektionen oder Serienpassagen des NANB-Agens am Schimpanzen berichten (HOLLINGER et al. 1978; BRADLEY et al. 1979, 1981; WYKE et al. 1979; PFEIFER et al. 1980; APRIL et al. 1981; TABOR et al. 1981; EDER et al. 1982; FEINSTONE et al. 1982; TREPO et al. 1982; WANDS et al. 1982; DIERMEYER et al. 1983). Die Empfänglichkeit der Schimpanzen für NANB-Erreger liegt zwischen 70 und 100 % (TABOR et al. 1981).

Solche Serienpassagen und der Nachweis, daß das infektiöse Agens filterierbar ist (PRINCE et al. 1978), brachten die Sicherheit, daß das Agens übertragbar und ein Virus ist. "Cross-challenge" Versuche zeigten, daß mehr als ein Erreger für die H-NANB verantwortlich sind (TABOR et al. 1979a).

Andere Primaten (Marmoset, Tamarin) konnten ebenfalls erfolgreich mit Seren von Patienten mit H-NANB infiziert werden (FEINSTONE et al. 1981, 1982; KARAYIANNIS et al. 1983).

1.6.1. Inkubationszeiten

In Übertragungsstudien zeigten Schimpanzen pro inokuliertes Serum jeweils gleiche Inkubationszeiten für die H-NANB.

Auf alle verwendeten Inokula bezogen, zeigt sich allerdings eine Tendenz entweder zu kurzen (2 - 6 Wochen) oder zu langen (10 - 20 Wochen) Inkubationszeiten (TABOR et al. 1982). Bei einem Teil der Versuche zeigten sich Parallelen zu den Inkubationszeiten der Patienten, von denen die Seren stammten (TABOR et al. 1978).

1.6.2. Infektionsmodus

Infektionen beim Schimpansen konnten mit intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und intrahepatischer Inokulation von infektiösen NANB-Seren erfolgreich durchgeführt werden (FEINSTONE et al. 1981).

Die Schwere der ausgelösten Hepatitis ist dabei unabhängig von der Infektionsart, vom Volumen des Inokulum und von der Zahl der vorherigen Tierpassagen (TABOR et al. 1979; FEINSTONE et al. 1981).

1.6.3. Krankheitsverlauf

In fast allen Fällen war die akute Erkrankung relativ mild und zeigte Transaminasengipfel um 100 - 300 U/l, ein Ikterus wurde fast nie beobachtet (FEINSTONE et al. 1981; TABOR et al. 1982). Häufig war auch das bei der humanen H-NANB zu beobachtende biphasische Muster des Transaminasenverlaufs bei den experimentell infizierten Schimpansen nachweisbar (WYKE et al. 1979; BRADLEY et al. 1979).

Eine chronische H-NANB entwickelt sich bei den Schimpansen unterschiedlich häufig. Die Angaben schwanken zwischen 10 - 80 % der Tiere (BRADLEY et al. 1981, 1982).

1.6.4. Morphologische Leberveränderungen

1.6.4.1. Lichtmikroskopische Veränderungen

Lichtmikroskopisch kann man in der Leber der infizierten Schimpansen sehr ähnliche Veränderungen wie bei menschlicher Virushepatitis finden, obwohl deren Schweregrad insgesamt geringer ist (HOOFNAGLE et al. 1978).

Akute experimentelle Schimpansen-H-NANB (POPPER et al. 1980 a,b):

- Portalfelder mäßiggradig mit Lymphozyten sowie eosinophilen und neutrophilen Granulozyten infiltriert,
- Grenzlamelle meist intakt und nur selten überschritten,

- Gallengänge nicht wesentlich verändert,
- Hepatozyten anfangs leicht alteriert mit Zytoplasmaeosinophilie, später zunehmende Kernpolymorphie, Plasmaverklumpungen, Vakuolisierungen, kleintropfige Fetteinlagerungen,
- häufig eosinophile Körper,
- deutlich ausgebildete sinusoidale Zellinfiltration, überwiegend aus Makrophagen und einigen Lymphozyten bestehend.

Chronische experimentelle Schimpansen-H-NANB (POPPER et al. 1980a,b; BRADLEY et al. 1982):

- meist ähnlich der humanen chronisch-persistierenden Hepatitis (CPH),
- mäßige Rundzellinfiltration der größeren Portalfelder mit Peripolese ohne Mottenfraßnekrosen,
- Proliferation der intra- und besonders zentrolobulären Sinusrandzellen,
- Einzelzellnekrosen mit persistierender Sternzellreaktion in der Umgebung,
- Bild der CAH entwickelt sich nicht.

Insgesamt gesehen sind die entzündlichen Veränderungen bei der experimentellen Schimpansen-H-NANB nicht so stark ausgeprägt wie bei der experimentellen Schimpansen-Hepatitis Typ B. Es zeigt sich jedoch bei der H-NANB eine stärkere Tendenz zu einer selektiven Schädigung der Leberparenchymzellen (POPPER et al. 1980a,b).

1.6.4.2. Elektronenmikroskopische Veränderungen an den Leberzellen

Elektronenmikroskopisch gelang 1979 erstmals der Nachweis sogenannter viruslike-particles in den Leberzellen in der akuten präklinischen Phase der H-NANB bei infizierten Schimpansen (SHIMIZU et al. 1979).

Es handelt sich dabei um zytoplasmatische tubuläre Aggregate von 200 nm Durchmesser und bis etwa 700 nm Länge (sog. F-changes, s. Abb. S. 23), sowie um parakristalline Einschlüsse in den Leberzellkernen von 22 -

28 nm Durchmesser (sog. H-Changes, vgl. Kap.3.4. Abb.16).

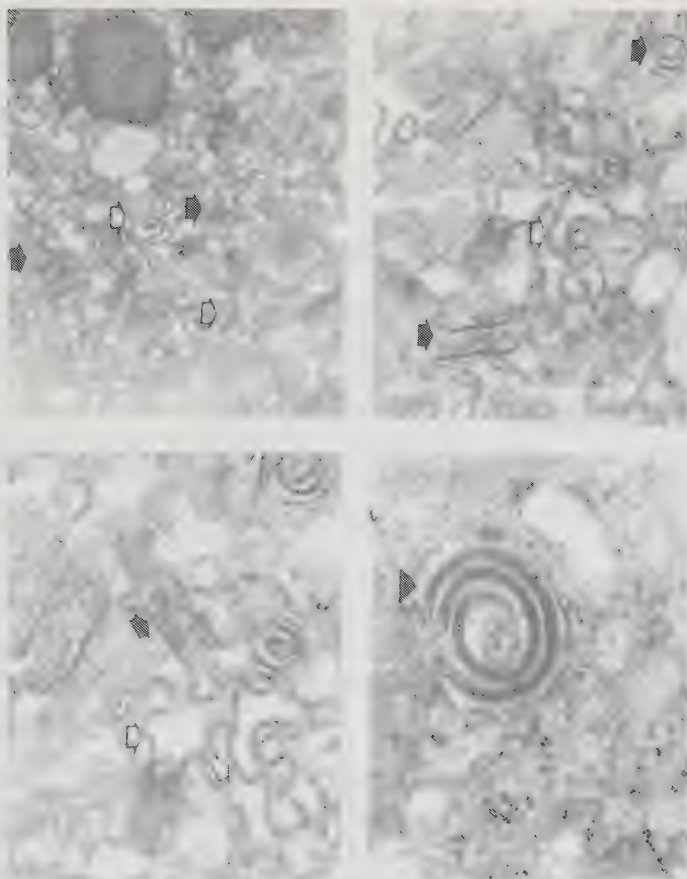
Da diese Strukturen bei Schimpansen auftraten, die mit Seren von zwei verschiedenen Patienten mit H-NANB infiziert wurden, nahm man an, daß für jede dieser Strukturen unterschiedliche Erreger verantwortlich seien. Spätere Untersuchungen konnten diese Annahme allerdings nicht bestätigen. Die Spezifität der in den Leberzellkernen gefundenen "viruslike-particles" wird heute nach anfänglicher Euphorie zurückhaltender beurteilt (GERETY et al. 1979; JACKSON et al. 1979; BRADLEY et al. 1980; PFEIFER et al. 1980; TSIQUAYE et al. 1980,1981; FEINSTONE 1981; DIENES et al. 1981; McCAUL et al. 1982a-c; POPKIN et al. 1984).

Ähnliche kristalloide Strukturen, wie sie in den Leberzellkernen nachweisbar sind, wurden in Sinusendothelien und Sternzellen der Leber der infizierten Schimpansen gefunden (McGAUL et al. 1982 a,c).

Wahrscheinlich handelt es sich bei den zytoplasmatischen Strukturen um zylindrische Anordnungen des endoplasmatischen Retikulums, die ähnlich auch bei HBs-Ag-Carrier-Schimpansen, die zusätzlich mit dem Delta-Agens infiziert sind, gefunden werden (KAMIMURA et al. 1983).

Auch in Lymphozyten von Patienten, die an AIDS erkrankt sind, konnte man inzwischen ähnliche Inklusionen nachweisen (SCHAFF et al. 1983). Dies weist auf gewisse Beziehungen zwischen der H-NANB, dem Delta-Partikel und schließlich auch dem AIDS-Erreger (HTLV-II) hin (RIZETTO 1983; POPPER et al. 1983; SETO et al. 1984).

Eindeutig charakterisierbare Viren sind bisher nicht gefunden worden.



1.6. Abb. 1 a-d: Tubulär-zylindrische (), gebogen-membranöse () und spiralförmige () Inklusionen im Zytoplasma von Leberzellen bei Schimpansen in der akuten, präklinischen Krankheitsphase einer Inkulations-H-NANB (sog. F-changes n. SHIMIZU et al. 1979)

(Tier-Nr.: NIH 981-8161-608*, Vergr. 10.000x, 20.000x, 30.000x, 80.000x)

* Das für diese Aufnahmen verwendete Lebergewebe wurde uns freundlicherweise von Dr. R.H. PURCELL, Laboratory of Infectious Diseases, NIAID/NIH Bethesda, Md. (USA) zur Verfügung gestellt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. AUSWAHLKRITERIEN DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

2.1.1. Akute und chronische H-NANB

Aus dem laufenden Einsendematerial des Instituts für Pathologie des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin wurden aus den Jahren 1980 - 1982 alle Fälle mit klinischem Verdacht auf Hepatitis NANB nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Klinische und biochemische Hinweise für eine akute oder chronische Virushepatitis
2. Morphologische Veränderungen in der Leberbiopsie entsprechend einer akuten bzw. chronischen Virushepatitis
3. Immunhistochemisch (PAP-Technik) kein HBs- bzw. HBc-Ag im Lebergewebe nachweisbar
4. Keine klinisch-serologischen Hinweise für das Bestehen einer akuten oder chronischen Hepatitis-B Infektion
5. Keine Hinweise für das Bestehen einer Hepatitis A (Anti-HAV-IgM negativ)
5. Keine Hinweise für das Bestehen einer anderen Virusinfektion (serologische Marker negativ)
7. Weitgehender Ausschluß einer toxisch-metabolischen Lebererkrankung

Die so herausgehobenen Patienten mit vermutlich bestehender akuter H-NANB wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe I = Akute Hepatitis NANB mit klinisch typischem Verlauf, ohne vorangegangene Bluttransfusion und ohne zusätzliche toxische Einflüsse (= sporadische H-NANB)
- Gruppe II = Akute Hepatitis NANB mit klinisch typischem Verlauf wie Gruppe I, aber mit zusätzlichen toxischen Einflüssen (Alkohol, Drogen)
- Gruppe III = akute H-NANB mit den gleichen Kriterien wie Gruppe I, jedoch im Anschluß an eine Bluttransfusion aufgetreten (= Posttransfusionshepatitis)

Eine Unterteilung der akuten Hepatitiden in unterschiedliche Krankheitsstadien wurde nicht durchgeführt, da bei den meisten Patienten die Lebergewebsentnahme im zweiten Krankheitsmonat durchgeführt wurde, also etwa vergleichbare Verhältnisse bestanden.

In gleicher Weise wurde bei den chronischen Hepatitiden verfahren. Vorbedingung war hierbei, daß die Erkrankung bereits länger als ein Jahr dauerte (Kriterien n. BIANCHI et al. 1971, 1981, 1983a; THALER 1982b). Auch hier wurden die Patienten in 3 Gruppen wie bei der akuten H-NANB eingeteilt, diese Gruppeneinteilung ist jedoch bei der tabellarischen Auflistung nicht übernommen worden, da die Fallzahl in Gruppe II und III zu gering für eine selbständige Auswertung war und sich histologisch keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden nur Fälle mit akuter und chronischer H-NANB - entsprechend den obengenannten Kriterien - herangezogen.

2.1.2. Vergleichsuntersuchungen (H-B / nichtvirale toxische Hepatitis)

Als Vergleichsmaterial benutzten wir Leberbiopsien von Patienten mit akuter und chronischer H-B sowie klinisch und anamnestisch gesicherter nicht-viraler toxisch-metabolischer Hepatitis. Die Gründe dafür liegen einmal in der Ähnlichkeit zwischen H-NANB und H-B im klinischen Verlauf, zum anderen in der auch geäußerten Vermutung, daß der/die NANB-Erreger auch einen direkten zytotoxischen Einfluß auf die Leberzelle haben soll (s. Kap.1.4. S.14).

Bei den Fällen mit akuter oder chronischer Hepatitis B waren die entsprechenden serologischen Marker gesichert, so daß dieses Kollektiv eindeutig als Virus-B-Hepatitis charakterisiert war.

Zusätzliche toxische Einflüsse wurden, soweit möglich, anamnestisch ausgeschlossen.

Als zweite Vergleichsgruppe wurden Patienten mit toxisch-metabolischen Lebererkrankungen ausgewählt, bei denen klinisch keine Hinweise auf das Vorliegen einer Virusinfektion vorhanden waren. Bei den meisten dieser Patienten war ein längerer Krankheitsverlauf bekannt.

Wir haben bewußt eine solche Vergleichsgruppe gebildet, da in der Literatur eine mögliche direkte zytotoxische Wirkung der H-NANB-Viren neben der immunologischen Wirkungsweise diskutiert wird (POPPER 1980, 1982; DIENSTAG 1983a; DESMET 1984) und somit Ähnlichkeiten zu toxischen Lebererkrankungen bestehen können.

Das Untersuchungsmaterial stammt von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie aus der Infektionsklinik des Klinikums Charlottenburg der FUB.*

* Für die Überlassung der klinischen Daten gilt unser Dank den ärztlichen Leitern dieser Kliniken: Frau Prof. Dr. M. Alexander und Herrn Prof. Dr. D. Huhn sowie Herrn Prof. Dr. U. Hopf

2.2. UNTERSUCHUNGSMATERIAL FÜR LICHTMIKROSKOPIE

2.2.1. Akute Hepatitis NANB

Insgesamt wurden 46 Leberbiopsate von Patienten mit klinisch gesicherter akuter H-NANB untersucht.

21 Patienten (Alter 18 - 74 Jahre) hatten eine komplikationslose, klinisch "normale" Hepatitis mit akutem Krankheitsbeginn, typischem Transaminasanstieg und -abfall und den entsprechenden paraklinischen Merkmalen einer akuten Virushepatitis (= Gruppe I).

8 Patienten (Alter 20 - 40 Jahre) zeigten die gleichen klinischen Kriterien, wie die zuerst genannten. Jedoch lagen bei diesen zusätzlich toxische Einflüsse wie Alkohol, parenterale Drogenapplikation oder Medikamentenabusus vor (= Gruppe II). Diese Patienten wurden bewußt in die Untersuchungen einbezogen, da klinische und serologische Hinweise für eine floride H-NANB vorhanden waren und somit die Möglichkeit des Vergleichs mit den "reinen" H-NANB gegeben war.

Die dritte Gruppe bestand aus 17 Patienten (Alter 20 - 69 Jahre), bei denen kurze Zeit vor Ausbruch der akuten Hepatitis eine oder mehrere Bluttransfusionen vorgenommen wurden (= Gruppe III). In dieser Gruppe war es möglich, die Inkubationszeiten genauer zu erfassen (s.Kap.2.4.-Tab.1). Diese Patienten wurden in einer getrennten Gruppe erfaßt, da hier ein relativ geschlossenes Patientenkollektiv vorlag und außerdem die Möglichkeit bestand, eventuell vorhandene und in der Literatur diskutierte Unterschiede in Schweregrad und Verlauf der PTH-NANB gegenüber den anderen Formen der H-NANB zu erfassen.

2.2. Tab.1: Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten mit akuter Hepatitis NANB:

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1 (-; 1)	-	-	1 (-; 1)
20 - 29	6 (1; 5)	6 (2; 4)	2 (1; 1)	14 (4;10)
30 - 39	9 (4; 5)	2 (-; 2)	3 (-; 3)	14 (4;10)
40 - 49	3 (1; 2)	-	3 (-; 3)	6 (1; 5)
50 - 59	1 (1; -)	-	8 (2; 6)	10 (3; 7)
60 - 69	-	-	1 (1; -)	1 (1; -)
70 - 79	1 (1; -)	-	-	1 (1; -)
Gesamt	21 (8;13)	8 (2; 6)	17 (4;13)	46 (14;32)

2.2.2. Chronische Hepatitis NANB

Bei der Auswahl der Patienten mit chronischer H-NANB wurden die international vereinbarten Kriterien für chronische Virushepatitiden in Bezug auf die Verlaufsduer modifiziert (BIANCHI et al. 1971, 1981; THALER 1982b), d.h. es wurde eine mindestens einjährige Krankheitsdauer nach Auftreten der akuten Krankheit vorausgesetzt. Die Gründe dafür werden in Kap. 4, S. 176 diskutiert.

2.2.2.1. Chronisch - persistierende Hepatitis (CPH-) NANB

In dieser Gruppe wurden insgesamt 25 Leberbiopsien von Patienten im Alter von 19 bis 77 Jahren untersucht. 15 Patienten waren anamnestisch unauffällig bezüglich anderer leberschädigender Vorkommnisse (Gruppe I), bei 3 Patienten war zusätzlich ein geringer Alkoholkonsum bekannt. Diese zeigten aber ansonsten alle Kriterien einer virusbedingten Hepatitis (= Gruppe II). 7 Patienten hatten vor dem Ausbruch der akuten Erkrankung eine Bluttransfusion erhalten (= Gruppe III).

2.2. Tab.2: Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten mit CPH-NANB:

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1 (-; 1)	-	-	1 (-; 1)
20 - 29	7 (3; 4)	3 (1; 2)	2 (1; 1)	12 (5; 7)
30 - 39	3 (1; 2)	-	-	3 (1; 2)
40 - 49	1 (-; 1)	-	1 (-; 1)	2 (-; 2)
50 - 59	-	-	3 (-; 3)	3 (-; 3)
60 - 69	2 (1; 1)	-	-	2 (1; 1)
70 - 79	1 (-; 1)	-	1 (1; -)	2 (1; 1)
Gesamt	15 (5;10)	3 (1; 2)	7 (2; 5)	25 (8;17)

2.2.2.2. Chronisch - aggressive Hepatitis (CAH-) NANB

Die Auswahl der Patienten in dieser Gruppe erfolgte ebenfalls nach klinischen und histopathologischen international vereinbarten (s.o.) Kriterien.

Untersucht wurden insgesamt 18 Biopsien von Patienten zwischen 23 und 75 Jahren.

11 Patienten gehören zur Gruppe I.

Bei einem Patienten lag ein gleichzeitiger, allerdings geringer Alkoholkonsum vor (Gruppe II).

Bei 6 Patienten trat die akute Erkrankung im Anschluß an eine Bluttransfusion auf. Zusätzliche toxische Einflüsse konnten anamnestisch nicht für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden (Gruppe III).

2.2. Tab.3: Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten mit chronisch - aggressiver Hepatitis NANB:

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	-	-	-	-
20 - 29	-	1 (-; 1)	-	1 (-; 1)
30 - 39	4 (2; 2)	-	-	4 (2; 2)
40 - 49	-	-	1 (-; 1)	1 (-; 1)
50 - 59	1 (1; -)	-	2 (-; 2)	3 (1; 2)
60 - 69	4 (3; 1)	-	1 (1; -)	5 (4; 1)
70 - 79	2 (2; -)	-	2 (2; -)	4 (4; -)
Gesamt	11 (8; 3)	1 (-; 1)	6 (3; 3)	18 (11; 7)

2.2.3. Vergleichsuntersuchungen Hepatitis B / Toxische Hepatitis

Für die lichtmikroskopischen Vergleichsuntersuchungen wurden Leberbiopsien von 20 Patienten (Alter 18 - 50 Jahre) mit klinisch und serologisch gesicherter akuter Hepatitis B, von 29 Patienten mit klinisch sicherer chronisch-persistierender Hepatitis B (Alter 18 - 52 Jahre) sowie von 21 Patienten mit klinisch sicherer chronisch-aggressiver Hepatitis B (Alter 27 - 48 Jahre) ausgewählt.

Die histologische Zuordnung wurde ebenfalls nach den international üblichen Morphologie - Kriterien der Virushepatitis (s.o.) durchgeführt. Eine zusätzliche toxische Schädigung wurde anamnestisch, soweit möglich, ausgeschlossen.

Weiterhin wurden Leberbiopsien von 26 Patienten mit anamnestisch und klinisch gesichertem toxischen (Alkohol, Medikamente) Leberparenchymschaden (Alter 22 - 67 Jahre) als zusätzliche Kontrollgruppe untersucht. Bei diesen Patienten waren alle bekannten serologischen Hepatitismarker negativ. Außerdem fehlten klinische Hinweise für eine virusbedingte entzündliche Lebererkrankung.

2.2. Tab.4: Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis B und toxischem Leberparenchymschaden:

Alter der Pat.	Akute H-B n (w; m)	CPH - B n (w; m)	CAH - B n (w; m)	Tox. Hep. n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1 (1; -)	1 (-; 1)	-	-
20 - 29	16 (4; 12)	8 (1; 7)	5 (2; 3)	2 (-; 2)
30 - 39	-	11 (4; 7)	11 (2; 9)	9 (2; 7)
40 - 49	2 (-; 2)	6 (1; 5)	5 (3; 2)	6 (-; 6)
50 - 59	1 (1; -)	3 (2; 1)	-	6 (4; 2)
60 - 69	-	-	-	3 (1; 2)
70 - 79	-	-	-	-
Gesamt	20 (6; 14)	29 (8; 21)	21 (7; 14)	26 (7; 19)

2.3. UNTERSUCHUNGSMATERIAL ELEKTRONENMIKROSKOPIE

Die untersuchten elektronenmikroskopischen Präparate stammen bis auf 2 Ausnahmen von den Patienten, deren Lebergewebe auch lichtmikroskopisch untersucht wurde. Allerdings wurde nicht von allen diesen Patienten Material bei der Gewebsementnahme für die Elektronenmikroskopie asserviert, so daß die Gesamtzahl der hier untersuchten Patienten geringer ist.

2.3.1. Akute Hepatitis NANB

Elektronenmikroskopisch untersucht wurden Präparate von insgesamt 32 Patienten mit akuter H-NANB (Alter 19 - 72 Jahre) .

Bei 12 Patienten lag eine klinisch komplikationslose, akute Hepatitis NANB vor (Gruppe I), 9 Patienten wiesen außer der typischen klinischen Anamnese zusätzliche geringe Einflüsse durch toxische Stoffe (Alkohol, Drogen) auf (Gruppe II).

11 Patienten erhielten vor Ausbruch der Krankheit eine Bluttransfusion (Gruppe III).

2.3. Tab.1: Elektronenmikroskopie akute H-NANB: Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten:

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1 (-; 1)	1 (-; 1)	-	2 (-; 2)
20 - 29	2 (1; 1)	5 (3; 2)	-	7 (4; 3)
30 - 39	5 (2; 3)	2 (-; 2)	2 (-; 2)	9 (2; 7)
40 - 49	1 (-; 1)	1 (-; 1)	2 (-; 2)	4 (-; 4)
50 - 59	2 (1; 1)	-	5 (1; 4)	7 (2; 5)
60 - 69	-	-	2 (2; -)	2 (2; -)
70 - 79	1 (1; -)	-	-	1 (1; -)
Gesamt	12 (5; 7)	9 (3; 6)	11 (3; 8)	32 (11; 21)

2.3.2. Chronisch - persistierende Hepatitis (CPH-) NANB

Insgesamt wurden 22 Präparate von Patienten mit klinisch und lichtmikroskopisch gesicherter chronisch-persistierender Hepatitis NANB untersucht (Alter der Patienten 19 - 72 Jahre). Die untersuchten Präparate sind im Wesentlichen identisch mit den lichtmikroskopisch untersuchten. Ein Teil der Präparate der Gruppe II (zusätzlicher toxischer Schaden) lag nur zur elektronenmikroskopischen Untersuchung vor.

2.3. Tab.2: Elektronenmikroskopie CPH-NANB:

Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	1 (-; 1)	-	-	1 (-; 1)
20 - 29	5 (2; 3)	4 (2; 2)	1 (-; 1)	10 (4; 6)
30 - 39	1 (1; -)	1 (1; -)	1 (-; 1)	3 (2; 1)
40 - 49	2 (-; 2)	-	1 (1; -)	3 (1; 2)
50 - 59	-	-	3 (-; 3)	3 (-; 3)
60 - 69	-	1 (-; 1)	-	1 (-; 1)
70 - 79	-	-	1 (1; -)	1 (1; -)
Gesamt	9 (3; 6)	6 (3; 3)	7 (2; 5)	22 (8;14)

2.3.3. Chronisch - aggressive Hepatitis (CAH-) NANB

Von insgesamt 12 Patienten mit klinisch und lichtmikroskopisch gesicherter chronisch - aggressiver Hepatitis NANB im Alter zwischen 34 und 64 Jahren wurde Lebergewebe elektronenmikroskopisch untersucht. Auch hier stammen die Biopsien bis auf einen Patienten der Gruppe II (zusätzliche toxische Einflüsse) von den auch lichtmikroskopisch untersuchten Fällen.

2.3. Tab.3: Elektronenmikroskopie CAH-NANB:

Alter, Geschlecht und Anzahl der untersuchten Patienten

Alter der Pat.	Gruppe I n (w; m)	Gruppe II n (w; m)	Gruppe III n (w; m)	Gesamt n (w; m)
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	-	-	-	-
20 - 29	-	-	-	-
30 - 39	4 (3; 1)	-	-	4 (3; 1)
40 - 49	-	-	1 (-; 1)	1 (-; 1)
50 - 59	-	1 (1; -)	1 (-; 1)	2 (1; 1)
60 - 69	3 (2; 1)	1 (1; -)	1 (1; -)	5 (4; 1)
70 - 79	-	-	-	-
Gesamt	7 (5; 2)	2 (2; -)	3 (1; 2)	12 (8; 4)

2.4. KLINISCHE PARAMETER DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN MIT AKUTER UND CHRONISCHER HEPATITIS NANB

2.4.1. Inkubationszeiten

Die Inkubationszeiten der untersuchten Patienten mit akuter und chronischer H-NANB waren nicht in jedem Fall feststellbar, da ein Teil der Patienten erst im manifesten Stadium der Erkrankung zur Aufnahme kam und ein Infektionszeitpunkt nicht sicher zu ermitteln war.

Bei 24 Patienten konnte der Zeitpunkt der Infektion genauer bestimmt werden. 23 von ihnen erhielten vor der Erkrankung Transfusionen von Blut oder Blutprodukten. Eine Patientin hatte sich offensichtlich während einer Urlaubsreise 4 Wochen vor Erkrankungsbeginn infiziert.

Insgesamt kristallisierten sich 2 Zeiträume heraus (s.Tab.1). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur Gruppe mit kurzen Inkubationszeiten.

2.4. Tab.1: ermittelte Inkubationszeiten der untersuchten Patienten
mit H-NANB

=====		
Inkubationszeit*	Zahl der Patienten	davon PTH
=====		
2 - 12 Wochen	20	19
36 - 50 Wochen	4	4
=====		

*(Inkubationszeiten der einzelnen Patienten siehe Kap.3.4., Tab.1-3)

2.4.2. Serologisch - chemische Werte bei den untersuchten Patienten

Die Untersuchungen erfolgten zum Entnahmezeitpunkt der Leberbiopsie. Die Serumwerte zeigten keine wesentlichen Differenzen bezüglich der Ätiologie der H-NANB (sporadisch, sporadisch + toxisch, PTH), lediglich die Schwankungsbreite (Standardabweichungen) der Werte ist bei den Patienten mit sporadischer H-NANB größer als bei den beiden anderen Patientengruppen.

2.4. Tab.2: Transaminasen, alkalische Phosphatase und Bilirubinwerte im Serum der untersuchten Patienten zum Biopsiezeitpunkt*

	Akute H-NANB	CPH-NANB	CAH-NANB
GOT (U/l)	10 - 396	10 - 78	22 - 206
Mittelwert	102	35	61
GPT (U/l)	32 - 873	19 - 174	25 - 246
Mittelwert	239	69	133
Alk.Ph.(U/l)	78 - 579	110 - 237	73 - 295
Mittelwert	128	43	58
Bilirubin (mg/dl)	0,6 - 7,7	0,5 - 1,3	0,5 - 2,9
Mittelwert	1,8	0,83	1,11

*Die Untersuchungen erfolgten im Institut für Klinische Chemie, Klinikum Charlottenburg der FU-Berlin.

2.4.3. Krankheitsverlauf

Bei 5 Patienten mit akuter H-NANB (= 11 %) entwickelte sich eine chronische Hepatitis, ein Patient verstarb an einer protrahiert verlaufenden Leberdystrophie 7 Monate nach Auftreten der akuten Erkrankung.

2.4. Tab. 3: Fälle von akuter H-NANB mit besonderen Verläufen

Obergang in	Gruppe I n/n-ges.(%)		Gruppe II n/n-ges.(%)		Gruppe III n/n-ges.(%)		Gesamt n/n-ges.(%)	
Dystrophie	-		-		1	(6)	1	(2)
CPH-NANB	1	(4,5)	1	(12)	1	(6)	3	(7)
CAH-NANB	1	(4,5)	-		1	(6)	2	(4)
Gesamt	2/21 (9)		1/8 (12)		3/17 (18)		6/46 (13)	

2.5. BEARBEITUNG DER GEWEBEPROBEN

2.5.1. Lichtmikroskopie

Die Gewebeprobeen wurden in den meisten Fällen durch Leberblindpunktion nach der Menghini-Technik gewonnen.

Die Fixation erfolgte unmittelbar nach der Entnahme in einer 5 %igen gepufferten Formaldehydlösung, die Fixierungsdauer betrug ca. 24 Stunden. Anschließend erfolgten die Einbettung in Paraplast, Anfertigung von Schnitten von 3 μ Dicke und Aufziehen auf Glasobjektträger in der üblichen Technik.

Alle Präparate wurden nach den allgemein angewendeten Verfahren mit Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldner und Berliner-Blau gefärbt. Außerdem wurde die PAS-Reaktion durchgeführt.

2.5.2. Immunhistochemie:

Die immunhistochemische Untersuchung der Leberpräparate auf HBs- und HBc-Ag soll in der vorliegenden Studie lediglich die klinischen Ausschlusskriterien einer H-NANB (Fehlen von H-B-assozierten Antigenen) untermauern. Eine Differenzierung der an der entzündlichen Infiltration beteiligten Lymphozyten-Subpopulationen ist mit immunhistochemischen Methoden bisher an paraffineingebettetem Gewebe nicht möglich. Gefriermaterial stand uns bei der Untersuchung nicht zur Verfügung.

Von den formalinfixierten und in Paraplast eingebetteten Gewebezyllindern wurden 5 μ dicke Schnitte auf Glasobjektträger aufgezogen, bei 50°C getrocknet und anschließend mit der Immunperoxidasetechnik (PAP-Technik nach SITERBERGER 1979) auf das Vorkommen von HBs- und HBc-Ag im Lebergewebe untersucht. Als Antiseren dienten käufliche Seren der Firma ORTHO in einer Verdünnung von 1 : 100. Die Farbreaktion wurde mit Diaminobenzidin (DAB) durchgeführt, gegengefärbt wurde mit Hämalaun.

2.5.3. Elektronenmikroskopie

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden kleine Teile von Lebergewebe unmittelbar nach Entnahme in 5%-igem gepufferten Glutaraldehyd (pH-Einstellung 7,3 mit 1/15 molarem Phosphatpuffer) fixiert.

Das Gewebe wurde anschließend blockkontrastiert (2%-iges Osmiumtetroxyd), in Araldit eingebettet und mit einem Semidünnschnitt-Mikrotom (Fa. Reichert-Jung) in 1 μ dicke Schnitte geteilt.

Ultradünnschnitte wurden mit einem Ultracut E (Fa. Reichert Jung) angefertigt.

Danach folgte die Nachkontrastierung mit 5%-iger Uranylacetatlösung sowie 15 %-iger Aethanol-Bleicitratlösung nach Reynolds.

2.6. UNTERSUCHUNGSMETHODIK

2.6.1. Untersuchungsmethodik für Lichtmikroskopie

Die lichtmikroskopische Auswertung erfolgte in Form einer semiquantitativen Einzelwert-Frequenzanalyse.

Die ermittelten Werte wurden statistisch auf das Vorliegen von Signifikanzen geprüft (siehe Kap. 2.6.3.).

Die Objektträger der in die vorliegende Untersuchung einbezogenen Fälle wurden unabhängig von der Diagnose codiert und unter Benutzung des Codes ohne Kenntnis der klinischen Diagnose ausgewertet.

Für die Auswertung wurde eine für die Leberbefundung allgemeingültige semiquantitative Merkmalstabelle entworfen (s. S. 41), die alle für eine exakte Diagnose notwendigen histologischen Charakteristika enthält.

Alle auf der Liste angeführten histologischen Merkmale wurden in 4 Schweregrade eingeteilt:

Grad 0 = keine Veränderungen

Grad 1 = geringgradige Veränderungen

Grad 2 = mittelgradige, mäßige Veränderungen

Grad 3 = erhebliche, ausgeprägte Veränderungen

Die Durchmusterung der Präparate erfolgte in der auf der Merkmalstabelle angeführten Reihenfolge, es wurden also zuerst die Portalfelder, danach die Läppchen - von außen nach innen gehend - beurteilt.

Für die Untersuchungen wurde ein LEITZ-Orthoplan-Mikroskop mit Fotoeinrichtung (Vario-Orthomat) benutzt.

Die photographische Dokumentation erfolgte auf Ektachrom-23 DIN Umkehrfarbfilm.

2.6.2. Untersuchungsmethodik für Elektronenmikroskopie

Die mit der oben geschilderten Technik aufgearbeiteten und codierten Präparate wurden mit dem Elektronenmikroskop EM 10 der Firma ZEISS/Oberkochen untersucht.

Zu diesem Zweck wurde in Anlehnung an die lichtmikroskopische Untersuchungstechnik eine Liste der wichtigsten Merkmale aufgestellt (s. S. 42), die teils einfach registriert, teils in vereinfachter semiquantitativer Form aufgenommen wurden.

Von jedem Präparat wurden mindestens 50, im Durchschnitt 100 bis 150 Leberzellen mit den umgebenden Sinusoiden, Sternzellen und Portalfeldern in unterschiedlichen Vergrößerungen durchgemustert.

Veränderungen, deren dreidimensionale Struktur interessant erschien, wurden außerdem mit einer speziellen Kippvorrichtung (Goniometer) in unterschiedlichen Betrachtungswinkeln untersucht.

Die Befunde wurden fotografisch mit Agfa S/W Planfilm 6x7 cm dokumentiert.

2.6. Abb.1: SEMIQUANTITATIVE MERKMALSTABELLE:

Name: Beruf:	geb.: Pat.-Nr.:	Biopsie-Datum: Klin./Stat.:	LM-Nr.: EM-Nr.:	IF-Nr.:
Anamnese:Medikamente	0	Diab.mellitus	0	0 (Dat.:
Alkohol	0 (	Lipoproteinämie	0	Kortikoide
Hepatitis	0 (			
Fixer	0 (			
Akuter Erkr.-Beginn: GPT-Gipfel:	U/1 (Dat.:	Bish. Erkr.-Dauer:		Inkub.-Zeit:
Klin.Daten(Biopsiezeitp.):	AST/GOT: ALT/GPT: alk.Ph.: Bilir.: γ-GT:	HBs: HBc: HBe: NANB: EBV:	AntiHBs: AntiHBc: AntiHBe: AntiNANB: Cytom.:	AntiHAV-IgM: -IgG: AMA: RF:
Erkrankungen and. Organe:				
L I C H T - M I K R O S K O P I E :				
PORTAL-FELDER:(n=)	Grad	Grad	Grad	Grad
Breite	0 1 2 3	LOBULUS:	0 1 2 3	0 1 2 3
Fibrose -portal	0 0 0 0	Hepatozyten-Pleomorphie	0 0 0 0	Granulome
-periportal	0 0 0 0	- Kern -	0 0 0 0	Lockkerne
Piece-meal-Nekrosen	0 0 0 0	- Nukleolen vergrößert	0 0 0 0	Zentralvenensklerose
Peripolese	0 0 0 0	- eosinoph.Veränderung	0 0 0 0	
Brückenbildung	0 0 0 0	- Councilman-bodies	0 0 0 0	
Entz.Inf.:Lymphozyten	0 0 0 0	- Nekrosen	0 0 0 0	Entz.Inf.:Histiozyten
Histiozyten	0 0 0 0	- Mallory-bodies	0 0 0 0	Lymphozyten
Neutrophile	0 0 0 0	- Fett -zentr./periph.	0 0 0 0	Plasmazellen
Eosinophile	0 0 0 0	- Milchglas-	0 0 0 0	Neutrophile
Plasmazellen	0 0 0 0	- Basophilie,peribil.	0 0 0 0	Eosinophile
Follikel	0 0 0 0	- Ballonierung	0 0 0 0	Sternzell-Prolifer.
Galleng.-Epith.-Alt.	0 0 0 0	- Megamitochondrien	0 0 0 0	-Siderose
-Proliferat.	0 0 0 0	- Galle	0 0 0 0	-Verfettung
Granulome	0 0 0 0	- Lipofuszin	0 0 0 0	Ceroid-Pigmentablag.
		- Siderin	0 0 0 0	Gallezyllinder

Vor-Biopsien:

2.6. Abb.2: ELEKTRONEN-MIKROSKOPIE:

Fixation: GA O(h); PLP O(h); OsO₄ O;
 Medium: Araldit O; Epon O; Spur O;
 Erhaltungszustand:
 O;

PORTAL-FELD:

LOBULUS:

Sinusoide:		nein +/- ja		nein +/- ja		Leberzell-Plasma:		nein +/- ja		Leberzell-Kern:	
		nein +/- ja		nein +/- ja							
Kollagen-Gehalt		+	0	0	0	RER-Prolifer.		0	0	0	Form -Irr.
Fibroblasten		0	0	0	0	-Dilatation		0	0	0	0
Histiozyten		0	0	0	0	SER-Prolifer.		0	0	0	vergröß.
Lymphozyten		0	0	0	0	-Dilatation		0	0	0	C-Margin.
Neutrophile		0	0	0	0	Lysos.-Menge		0	0	0	- IC +
		0	0	0	0	-Dichte +		0	0	0	- PC +
Gallengänge:						Mitos.-Gehalt +		0	0	0	Einschl.
BM-Verbreit.		0	0	0	0	-Dichte +		0	0	0	0
-Destrukt.		0	0	0	0	-Formverän.		0	0	0	Vakuolen
ER-Vermehrung		0	0	0	0	-Granula +		0	0	0	Glykogen
		0	0	0	0	-Kristalle		0	0	0	0
		0	0	0	0	-Membr.Dil.		0	0	0	VLP
Gallekanälchen-						Megamitoch.		0	0	0	Besonderheiten:
Dilatation		0	0	0	0	Glykogen-Menge +		0	0	0	0
						Fett		0	0	0	0
						Lamell.Körper		0	0	0	0
						Lipofuszin		0	0	0	0
						Zytoskeletton-		0	0	0	0
						Demarkierung		0	0	0	0
						VLP		0	0	0	0
Besonderheiten:						Besonderheiten:					

FOTO-Nr.:

2.6.3. Statistische Analyse der lichtmikroskopisch ermittelten semiquantitativen Werte

Die ermittelten semiquantitativen Werte werden für jedes histologische Merkmal und für jede Krankheitsgruppe getrennt tabellarisch erfaßt und prozentual umgerechnet.

Die so ermittelten prozentualen Werte werden in zweidimensionalen Diagrammen, getrennt nach Krankheitsgruppe und Grad der Merkmalsausprägung, grafisch dargestellt.

Die Signifikanz der gefundenen Unterschiede wird durch den χ^2 -Test für Vierfeldertafeln (WERNER 1984) untersucht. Dafür werden die absoluten Häufigkeiten der semiquantitativen Werte (0 - 3) eines jeden Einzelmerkmals - getrennt für jede Krankheitsgruppe - in zwei Gruppen (Grad 0/1 = a; Grad 2/3 = b) eingeteilt und entsprechend in die Vierfeldertafel eingetragen:

	Grad 0/1	Grad 2/3	Zeilensummen
Hepatitis (1)	a1	b1	a1+b1=n1
Hepatitis (2)	a2	b2	a2+b2=n2
Spaltensummen	a1+a2	b1+b2	n1+n2=n

Die χ^2 -Werte werden nach folgender Formel ermittelt:

$$\chi^2 = \frac{n(a_1b_2 - b_1a_2)^2}{(a_1 + b_1)(a_2 + b_2)(a_1 + a_2)(b_1 + b_2)}$$

Die χ^2 -Verteilung wird mit dem Freiheitsgrad $f=1$ ermittelt.

Als erwünschtes Signifikanzniveau wird $p = 0.05$ (5%) gewählt.

Das für jedes Einzelmerkmal ermittelte Signifikanzniveau wird in Kap. 3.3. dargestellt.

3. ERGEBNISSE

3.1. LICHTMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI AKUTER HEPATITIS NANB SOWIE VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN MIT AKUTER HEPATITIS B UND TOXISCHER HEPATITIS

Im folgenden Abschnitt werden die lichtmikroskopisch anhand der gezeigten semiquantitativen Merkmalstabellen (s.S. 41) gefundenen Veränderungen bei der H-NANB tabellarisch aufgelistet und grafisch verdeutlicht.

Dabei wird erstens die H-NANB für sich einer speziellen Auswertung unterzogen, insbesondere wird untersucht, ob die ätiologisch unterschiedlichen Patientengruppen

- Gruppe I = H-NANB mit klinisch typischem Verlauf, ohne Bluttransfusion und ohne zusätzlichen toxischen Einfluss
- Gruppe II = H-NANB mit klinisch typischem Verlauf (wie I), aber mit zusätzlichen toxischen Einflüssen (Alkohol, Drogen)
- Gruppe III = H-NANB nach Bluttransfusion

auch histologisch unterschiedliche morphologische Bilder zeigen.

Zweitens werden die als Kontrollgruppe gleichermaßen semiquantitativ ausgewerteten Fälle von H-B und toxischen nichtviralen Hepatitiden (Auswahlkriterien s.S. 24) mit der Gesamtgruppe der Hepatitis NANB verglichen.

Die gefundenen Werte werden ebenfalls grafisch dargestellt.

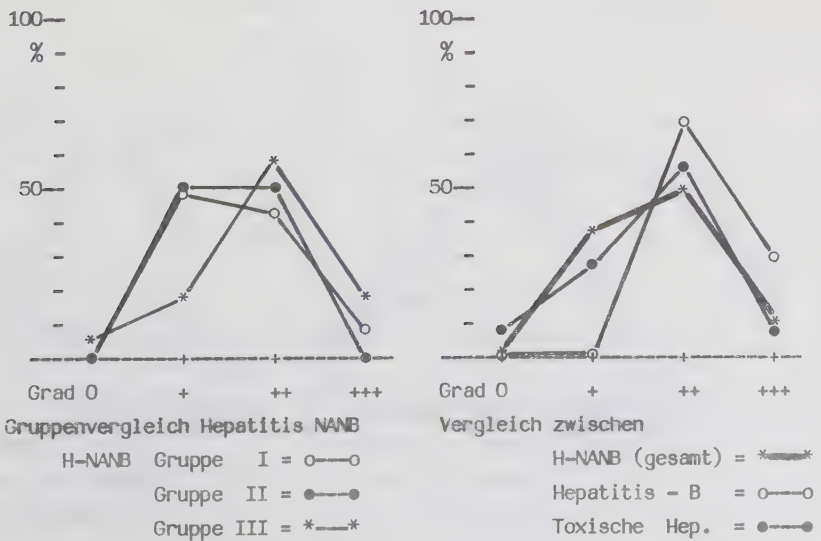
Die Prozentangaben beziehen sich stets auf die Zahl der Biopsien der jeweiligen Krankheitsgruppe.

3.1.1. VERBREITERUNG DER PORTALFELDER:

3.1. Tab.1: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Portalfeldverbreiterung			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	0	10 (48)	9 (43)	2 (9)
Gruppe II	8	0	4 (50)	4 (50)	0
Gruppe III	17	1 (6)	3 (18)	10 (58)	3 (18)
H-NANB gesamt	46	1 (2)	17 (37)	23 (50)	5 (11)
Hepatitis B	20	0	0	14 (70)	6 (30)
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	7 (27)	15 (57)	2 (8)

3.1. Abb.1: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

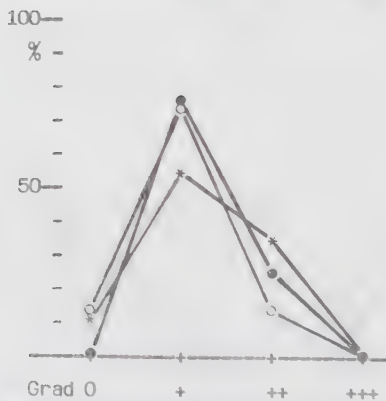


3.1.2. FIBROSIERUNG DER PORTALFELDER:

3.1. Tab.2: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Portalfeldfibrosierung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
=====					
H-NANB Gruppe I	21	3 (14)	15 (72)	3 (14)	0
Gruppe II	8	0	6 (75)	2 (25)	0
Gruppe III	17	2 (12)	9 (53)	6 (35)	0
=====					
H-NANB gesamt	46	5 (11)	30 (65)	11 (24)	0
=====					
Hepatitis B	20	2 (10)	17 (85)	1 (5)	0
=====					
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	4 (15)	20 (77)	1 (4)
=====					

3.1. Abb.2: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

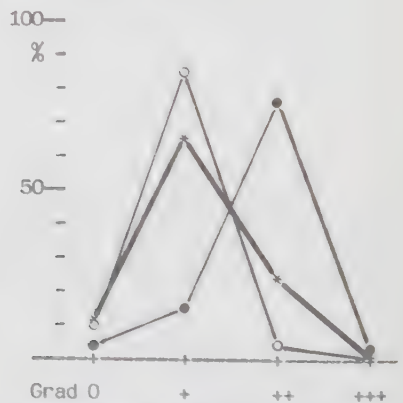


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

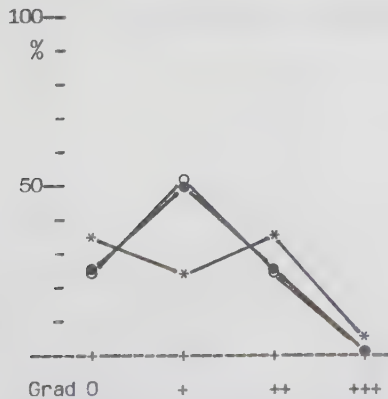
Toxische Hep. = ●—●

3.1.3. PERIPORTALE (SOG. MASCHENDRAHT-) FIBROSE:

3.1. Tab.3: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

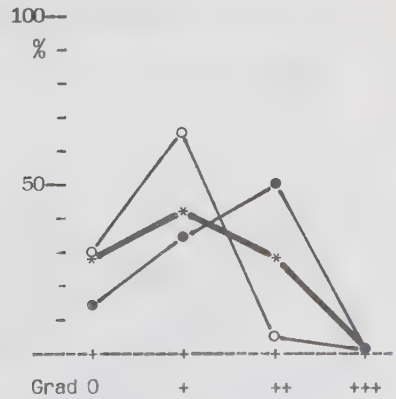
Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der periportalen Fibrosierung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	5 (24)	11 (52)	5 (24)	0
Gruppe II	8	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0
Gruppe III	17	6 (35)	4 (24)	6 (35)	1 (6)
H-NANB gesamt	46	13 (28)	19 (42)	13 (28)	1 (2)
Hepatitis B	20	6 (30)	13 (65)	1 (5)	0
Toxische Hepatitis	26	4 (15)	9 (35)	13 (50)	0

3.1. Abb.3: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o---o
 Gruppe II = ●---●
 Gruppe III = *---*



Vergleich zwischen

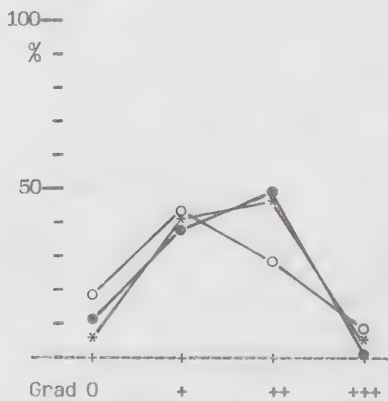
H-NANB (gesamt) = *---*
 Hepatitis - B = o---o
 Toxische Hep. = ●---●

3.1.4. MOTTENFRASS- ("PIECEMEAL-") NEKROSEN:

3.1. Tab.4: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Ausmaß der Mottenfraßnekrosen			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	4 (19)	9 (43)	6 (29)	2 (9)
Gruppe II	8	1 (12)	3 (38)	4 (50)	0
Gruppe III	17	1 (6)	7 (41)	8 (47)	1 (6)
H-NANB gesamt	46	6 (13)	19 (41)	18 (39)	3 (7)
Hepatitis B	20	0	6 (30)	12 (60)	2 (10)
Toxische Hepatitis	26	15 (58)	11 (42)	0	0

3.1. Abb.4: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

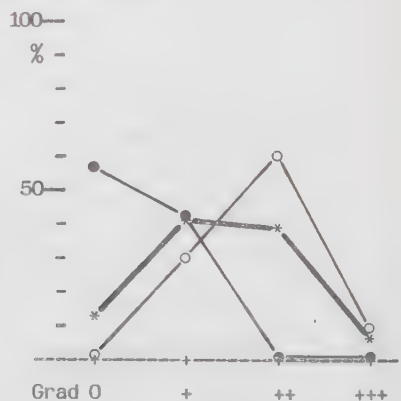


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

Toxische Hep. = ●—●

3.1.5. PERIPOLESE:

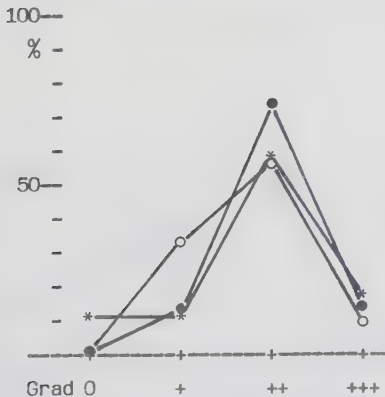
3.1. Tab.5: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Peripolese			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
=====					
H-NANB Gruppe I	21	0	7 (33)	12 (57)	2 (10)
Gruppe II	8	0	1 (13)	6 (74)	1 (13)
Gruppe III	17	2 (12)	2 (12)	10 (59)	3 (17)
=====					
H-NANB gesamt	46	2 (4)	10 (22)	28 (61)	6 (13)

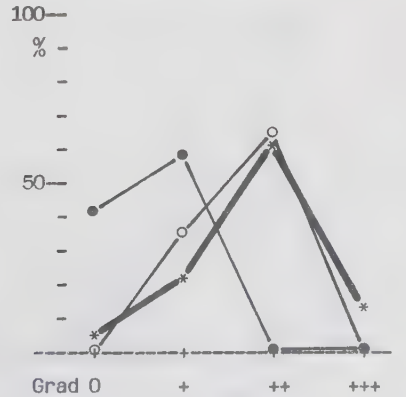
Hepatitis B	20	0	7 (35)	12 (60)	0

Toxische Hepatitis	26	11 (42)	15 (58)	0	0
=====					

3.1. Abb.5: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



H-NANB Gruppe I = o—o
 Gruppe II = ●—●
 Gruppe III = *—*



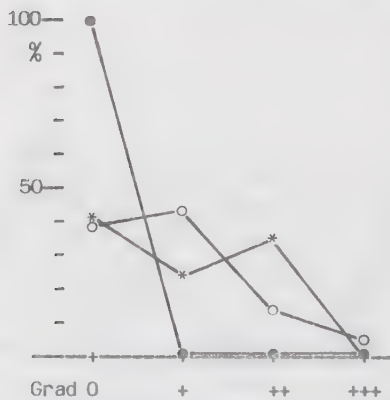
H-NANB (gesamt) = *—*
 Hepatitis - B = o—o
 Toxische Hep. = ●—●

3.1.6. PORTO - PORTALE BRÜCKENBILDUNG:

3.1. Tab.6: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der portoportalten Brückenbildung			
		0 n (%)	+	++	+++
H-NANB Gruppe I	21	8 (38)	9 (43)	3 (14)	1 (5)
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	7 (41)	4 (24)	6 (35)	0
H-NANB gesamt	46	23 (50)	13 (28)	9 (20)	1 (2)
Hepatitis B	20	4 (20)	10 (50)	5 (25)	1 (5)
Toxische Hepatitis	26	11 (42)	9 (34)	3 (12)	3 (12)

3.1. Abb.6: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

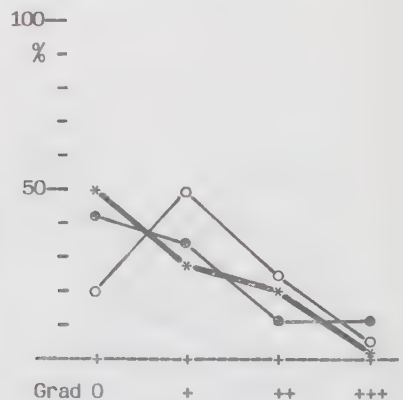


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB -Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

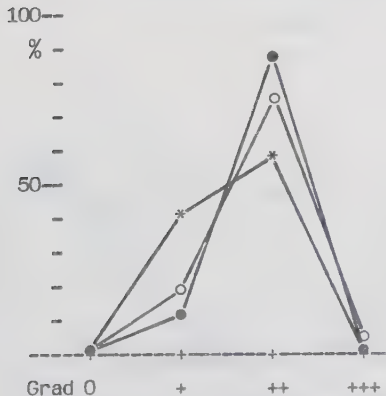
Toxische Hep. = ●—●

3.1.7. ANTEIL DER LYMPHOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.1. Tab.7: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Lymphozytenanteil			
		0 n (%)	+	++	+++
H-NANB Gruppe I	21	0	4 (19)	16 (76)	1 (5)
Gruppe II	8	0	1 (12)	7 (88)	0
Gruppe III	17	0	7 (41)	10 (59)	0
H-NANB gesamt	46	0	12 (26)	33 (72)	1 (2)
Hepatitis B	20	0	12 (60)	7 (35)	1 (5)
Toxische Hepatitis	26	0	24 (92)	2 (8)	0

3.1. Abb.7: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

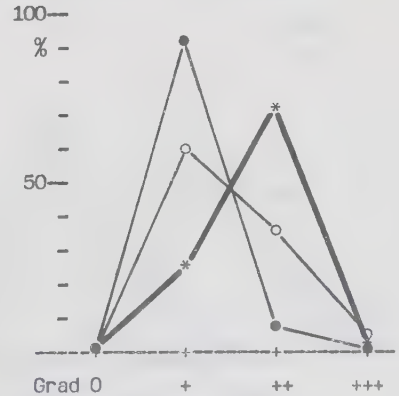


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

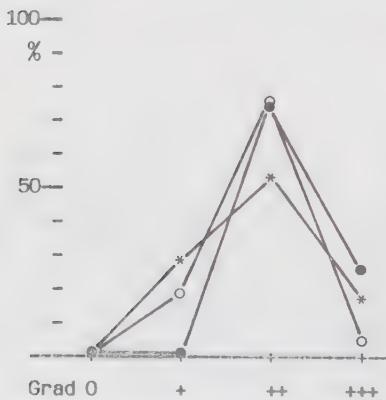
Toxische Hep. = ●—●

3.1.8. ANTEIL DER HISTIOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.1. Tab.8: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Histiozytenanteil			
		0 n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	0	4 (19)	16 (76)	1 (5)
Gruppe II	8	0	0	6 (75)	2 (25)
Gruppe III	17	0	5 (29)	9 (53)	3 (18)
H-NANB gesamt	46	0	9 (20)	31 (67)	6 (13)
Hepatitis B	20	0	0	13 (65)	7 (35)
Toxische Hepatitis	26	0	11 (42)	15 (58)	0

3.1. Abb.8: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

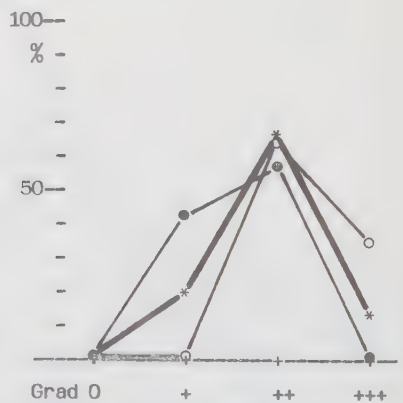


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB - Gruppe I = ○—○

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = ○—○

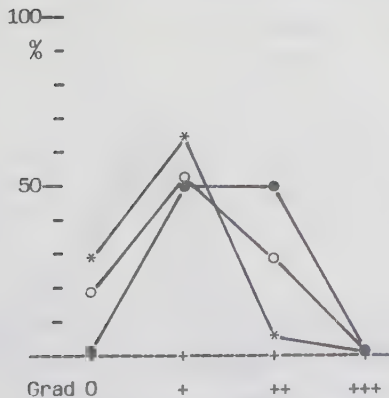
Toxische Hep. = ●—●

3.1.9. ANTEIL NEUTROPHILER GRANULOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.1. Tab.9: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz. - neutroph.Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	4 (19)	11 (52)	6 (29)	0
Gruppe II	8	0	4 (50)	4 (50)	0
Gruppe III	17	5 (29)	11 (65)	1 (6)	0
H-NANB gesamt	46	9 (20)	26 (56)	11 (24)	0
Hepatitis B	20	1 (5)	13 (65)	6 (30)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	10 (38)	15 (58)	0

3.1. Abb.9: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

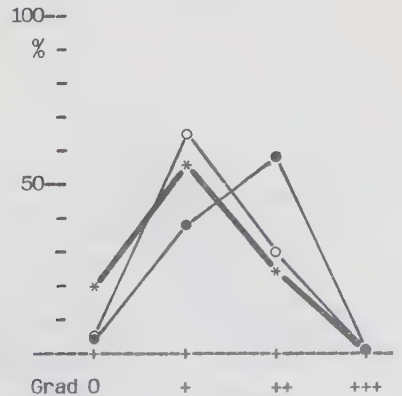


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

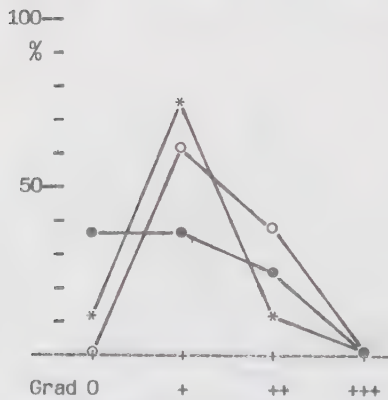
Toxische Hep. = ●—●

3.1.10. ANTEIL EOSINOPHILER GRANULOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.1. Tab.10: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz. - eosinoph. Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	0	13 (62)	8 (38)	0
Gruppe II	8	3 (37)	3 (37)	2 (26)	0
Gruppe III	17	2 (12)	13 (76)	2 (12)	0
H-NANB gesamt	46	5 (11)	29 (63)	12 (26)	0
Hepatitis B	20	0	16 (80)	4 (20)	0
Toxische Hepatitis	26	6 (23)	17 (65)	3 (12)	0

3.1. Abb.10: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

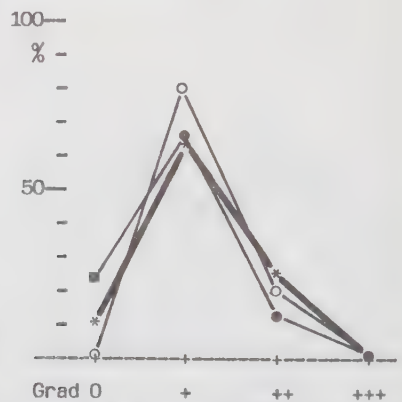


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB -Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

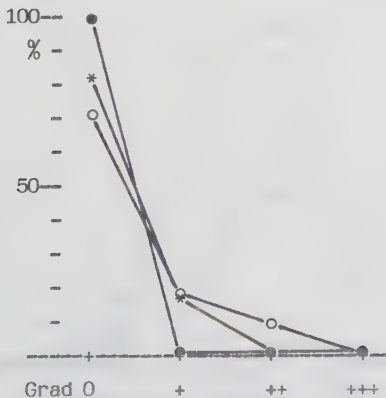
Toxische Hep. = ●—●

3.1.11: ANTEIL VON PLASMAZELLEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.1. Tab.11: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Plasmazellanteil			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	15 (71)	4 (19)	2 (10)	0
Gruppe II	8	8 (100)	0	0	0
Gruppe III	17	14 (82)	3 (18)	0	0
H-NANB gesamt	46	37 (80)	7 (15)	2 (5)	0
Hepatitis B	20	7 (35)	11 (55)	2 (10)	0
Toxische Hepatitis	26	20 (77)	6 (23)	0	0

3.1. Abb.11: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

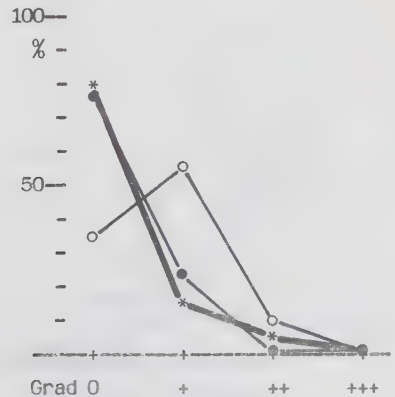


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*—*

Hepatitis - B = o—o—o

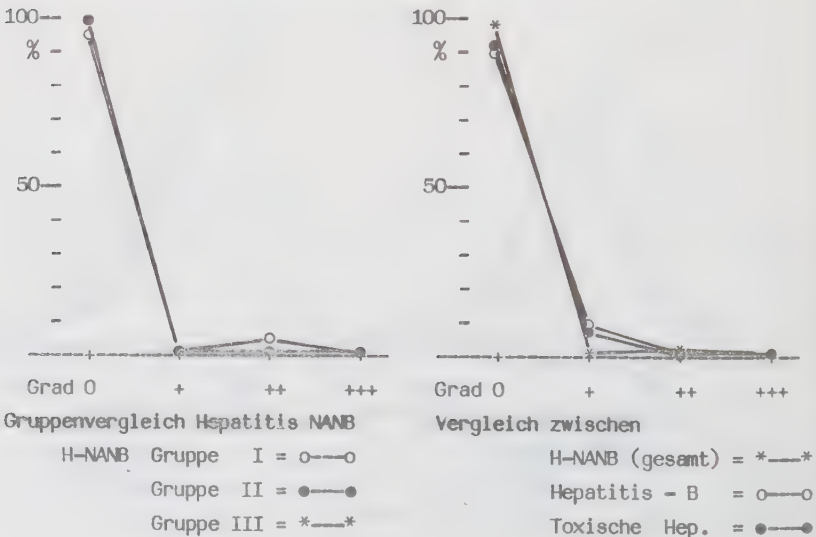
Toxische Hep. = ●—●—●

3.1.12. AUSBILDUNG VON LYMPH-FOLLIKELN IN DEN PORTALFELDERN:

3.1. Tab.12: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz.- Zahl der Lymphfollikel			
		0 n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	20 (95)	0	1 (5)	0
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	17(100)	0	0	0
H-NANB gesamt	46	45 (98)	0	1 (2)	0
Hepatitis B	20	18 (90)	2 (10)	0	0
Toxische Hepatitis	26	24 (92)	2 (8)	0	0

3.1. Abb.12: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

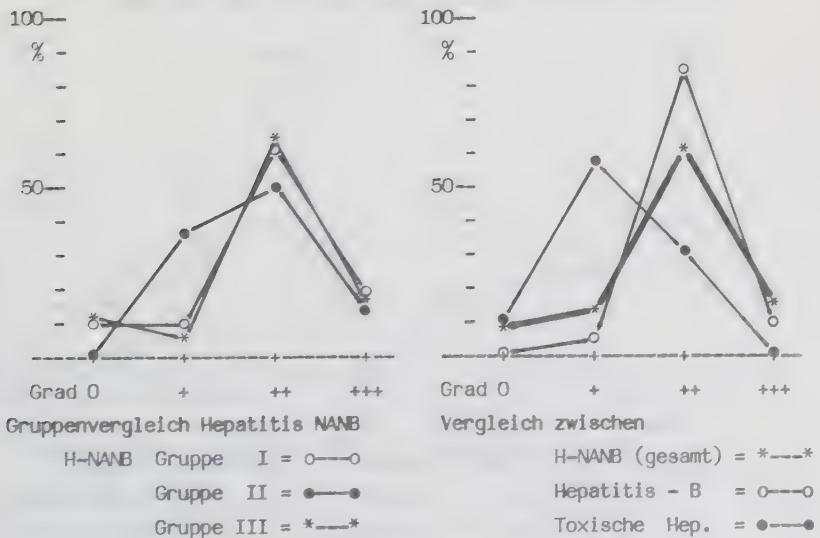


3.1.13. EPITHELALTERATION DER PORTALEN GALLENGÄNGE:

3.1. Tab.13: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Gallengang-Epithelalteration			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	2 (10)	2 (10)	13 (61)	4 (19)
Gruppe II	8	0	3 (37)	4 (50)	1 (13)
Gruppe III	17	2 (12)	1 (6)	11 (65)	3 (17)
H-NANB gesamt	46	4 (9)	6 (13)	28 (61)	8 (17)
Hepatitis B	20	0	1 (5)	17 (85)	2 (10)
Toxische Hepatitis	26	3 (11)	15 (58)	8 (31)	0

3.1. Abb.13: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

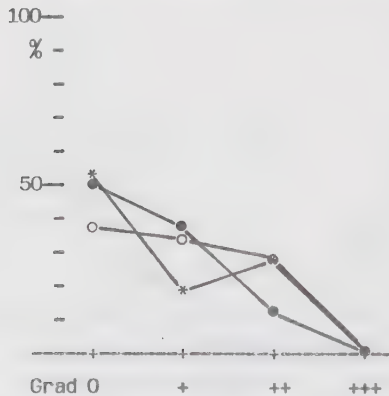


3.1.14. PROLIFERATION DER PORTALEN GALLENGÄNGE:

3.1. Tab.14: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Gallengang - Proliferation			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	8 (38)	7 (33)	6 (29)	0
Gruppe II	8	4 (50)	3 (38)	1 (12)	0
Gruppe III	17	9 (53)	3 (18)	5 (29)	0
H-NANB gesamt	46	21 (46)	12 (26)	13 (28)	0
Hepatitis B	20	16 (80)	3 (15)	1 (5)	0
Toxische Hepatitis	26	13 (50)	10 (38)	3 (12)	0

3.1. Abb.14: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

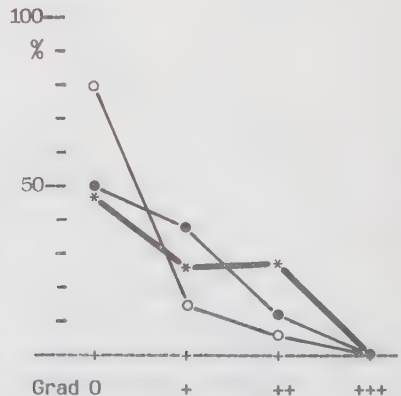


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

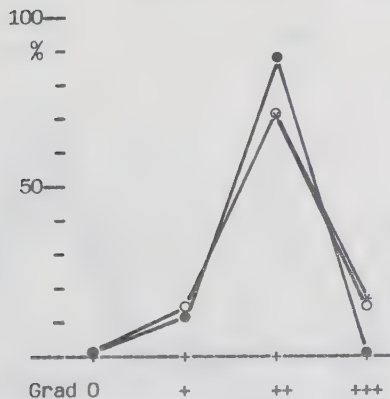
Toxische Hep. = ●—●

3.1.15. LEBERZELLPLEOMORPHIE:

3.1. Tab.15: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

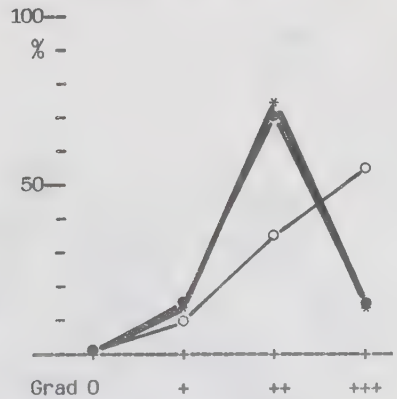
Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Pleomorphie			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	0	3 (14)	15 (72)	3 (14)
Gruppe II	8	0	1 (12)	7 (88)	0
Gruppe III	17	0	2 (12)	12 (71)	3 (17)
H-NANB gesamt	46	0	6 (13)	34 (74)	6 (13)
Hepatitis B	20	0	2 (10)	7 (35)	11 (55)
Toxische Hepatitis	26	0	4 (15)	18 (70)	4 (15)

3.1. Abb.15: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o
 Gruppe II = ●—●
 Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

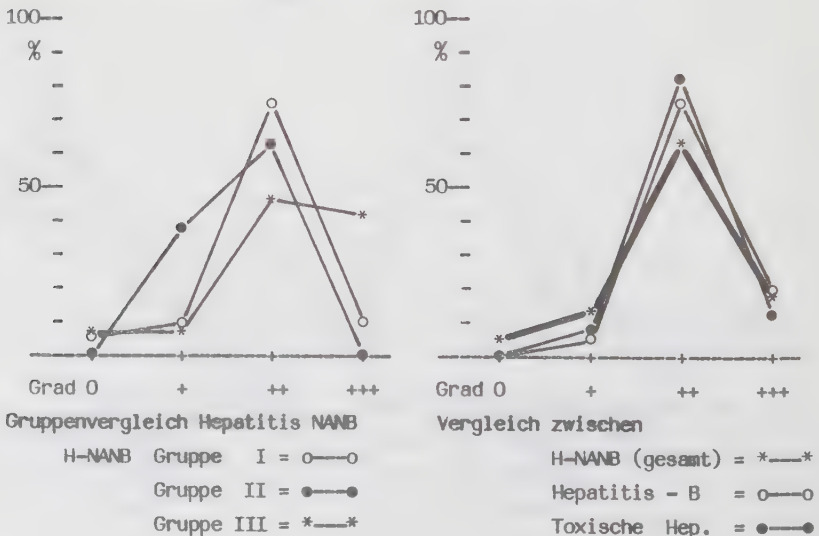
H-NANB (gesamt) = *—*
 Hepatitis - B = o—o
 Toxische Hep. = ●—●

3.1.16. PLEOMORPHIE DER LEBERZELLKERNE:

3.1. Tab.16: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzellkern - Pleomorphie			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	1 (5)	2 (10)	16 (75)	2 (10)
Gruppe II	8	0	3 (38)	5 (62)	0
Gruppe III	17	1 (6)	1 (6)	8 (47)	7 (41)
H-NANB gesamt	46	2 (5)	6 (13)	29 (63)	9 (19)
Hepatitis B	20	0	1 (5)	15 (75)	4 (20)
Toxische Hepatitis	25	0	2 (8)	21 (81)	3 (12)

3.1. Abb.16: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

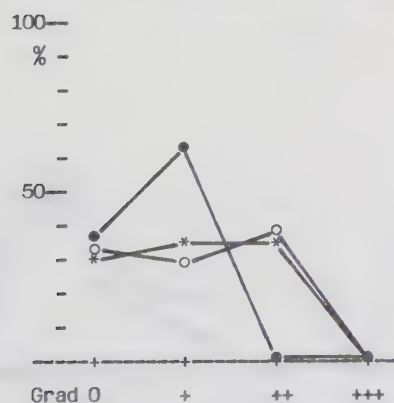


3.1.17. VERGRÖßERUNG DER NUKLEOLEN DER LEBERZELLKERNE:

3.1. Tab.17: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Vergrößerung der Leberzell-Nukleolen			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	7 (33)	6 (29)	8 (38)	0
Gruppe II	8	3 (37)	5 (63)	0	0
Gruppe III	17	5 (30)	6 (35)	6 (35)	0
H-NANB gesamt	46	15 (33)	17 (37)	14 (30)	0
Hepatitis B	20	0	11 (55)	9 (45)	0
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	13 (50)	11 (42)	0

3.1. Abb.17: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

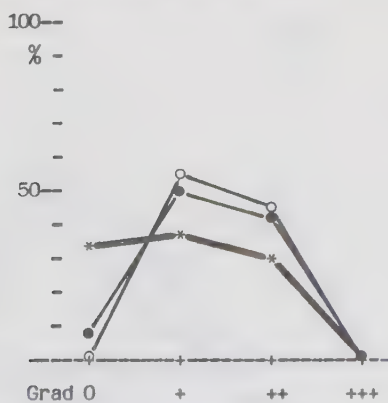


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = ○—○

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = ○—○

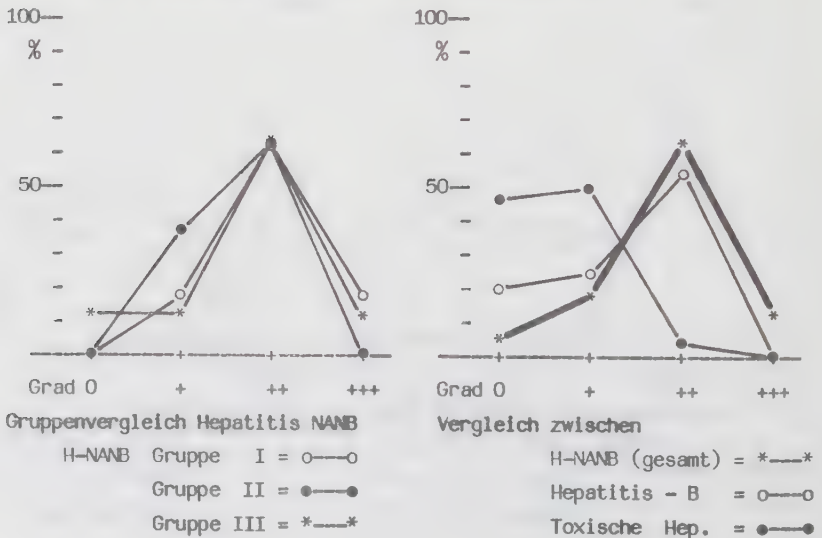
Toxische Hep. = ●—●

3.1.18. EOSINOPHILE VERÄNDERUNG ("DEGENERATION") DER LEBERZELLEN:

3.1. Tab.18: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Leberzellen mit eosinoph. Veränderung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	0	4 (19)	13 (62)	4 (19)
Gruppe II	8	0	3 (37)	5 (63)	0
Gruppe III	17	2 (12)	2 (12)	11 (64)	2 (12)
H-NANB gesamt	46	2 (5)	9 (19)	29 (63)	6 (13)
Hepatitis B	20	4 (20)	5 (25)	11 (55)	0
Toxische Hepatitis	26	12 (46)	13 (50)	1 (4)	0

3.1. Abb.18: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

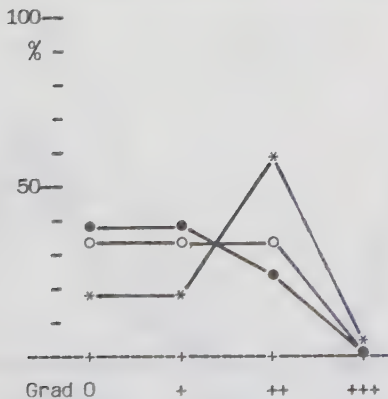


3.1.19. EOSINOPHILE KÖRPER ("COUNCILMAN - BODIES")

3.1. Tab.19: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Vorkommen von eosinophilen Körpern			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	7 (33)	7 (33)	7 (33)	0
Gruppe II	8	3 (38)	3 (38)	2 (24)	0
Gruppe III	17	3 (18)	3 (18)	10 (59)	1 (5)
H-NANB gesamt	46	13 (28)	13 (28)	19 (42)	1 (2)
Hepatitis B	20	3 (15)	9 (45)	8 (40)	0
Toxische Hepatitis	26	23 (88)	3 (12)	0	0

3.1. Abb.19: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

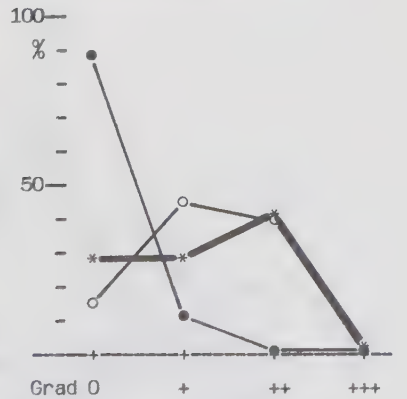


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

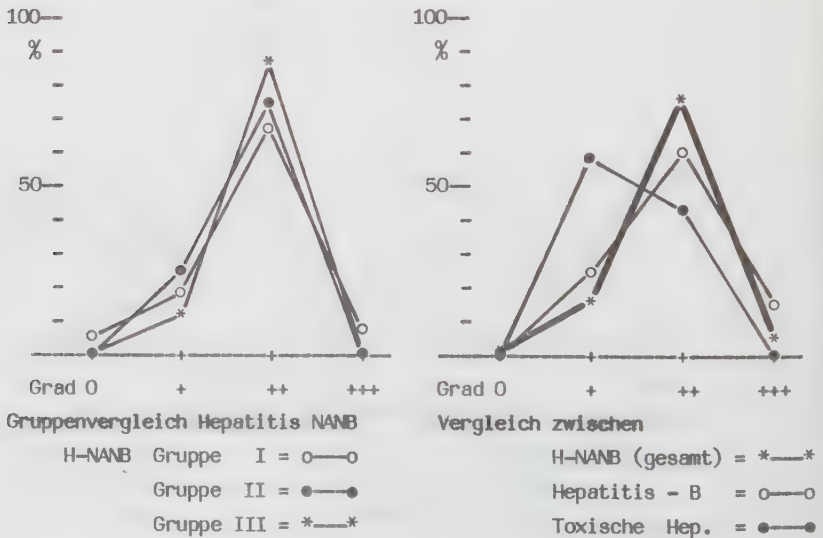
Toxische Hep. = ●—●

3.1.20. LEBERZELLENEKROSEN:

3.1. Tab.20: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Häufigkeit von Leberzellnekrosen			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	1 (5)	4 (19)	14 (67)	2 (9)
Gruppe II	8	0	2 (25)	6 (75)	0
Gruppe III	17	0	2 (12)	15 (88)	0
H-NANB gesamt	46	1 (2)	8 (17)	35 (76)	2 (5)
Hepatitis B	20	0	5 (25)	12 (60)	3 (15)
Toxische Hepatitis	26	0	15 (58)	11 (42)	0

3.1. Abb.20: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

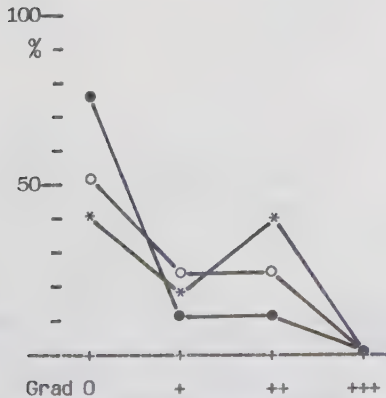


3.1.21. LIEBERZELLVERFETTUNG:

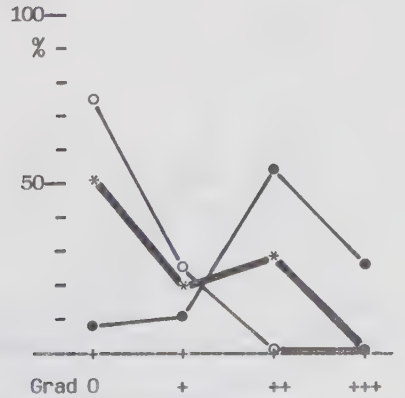
3.1. Tab.21: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzellverfettung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	11 (52)	5 (24)	5 (24)	0
Gruppe II	8	6 (76)	1 (12)	1 (12)	0
Gruppe III	17	7 (41)	3 (18)	7 (41)	0
H-NANB gesamt	46	24 (52)	9 (20)	13 (28)	0
Hepatitis B	20	15 (75)	5 (25)	0	0
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	3 (11)	14 (54)	7 (27)

3.1. Abb.21: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



H-NANB Gruppe I = o—o
 Gruppe II = ●—●
 Gruppe III = *—*



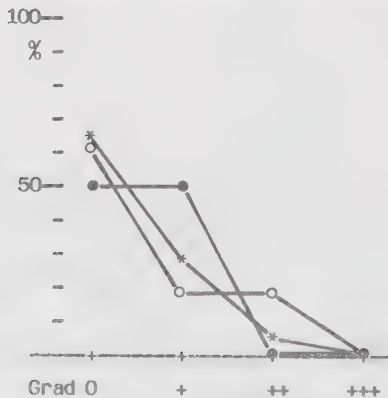
H-NANB (gesamt) = *—*
 Hepatitis - B = o—o
 Toxische Hep. = ●—●

3.1.22. PERIBILIÄRE ZYTOPLASMABASOPHILIE DER LEBERZELLEN:

3.1. Tab.22: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der peribiliären Plasmabasophilie			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	13 (62)	4 (19)	4 (19)	0
Gruppe II	8	4 (50)	4 (50)	0	0
Gruppe III	17	11 (65)	5 (29)	1 (6)	0
H-NANB gesamt	46	28 (61)	13 (28)	5 (11)	0
Hepatitis B	20	3 (15)	11 (55)	6 (30)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	7 (27)	18 (69)	0

3.1. Abb.22: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

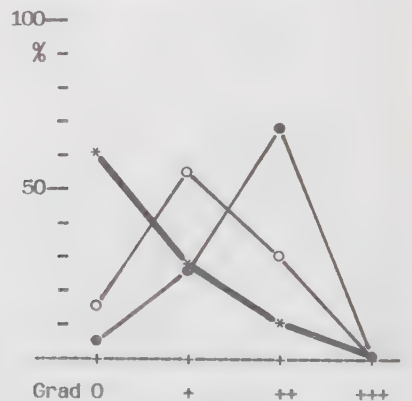


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

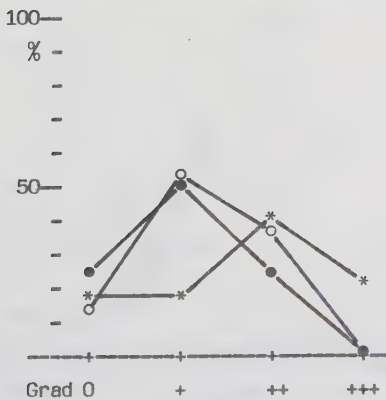
Toxische Hep. = ●—●

3.1.23. BALLONIERUNG DER LEBERZELLEN:

3.1. Tab.23: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Ballonierung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	3 (14)	11 (53)	7 (33)	0
Gruppe II	8	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0
Gruppe III	17	3 (18)	3 (18)	7 (41)	4 (23)
H-NANB gesamt	46	8 (17)	18 (39)	16 (35)	4 (9)
Hepatitis B	20	0	3 (15)	11 (55)	6 (30)
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	1 (4)	18 (69)	6 (23)

3.1. Abb.23: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

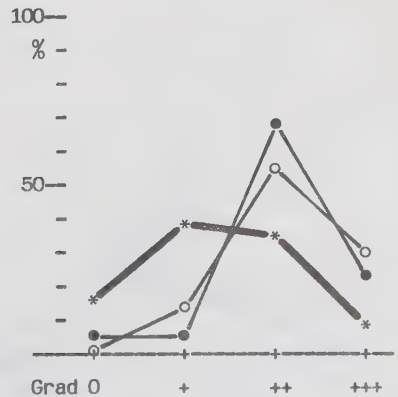


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

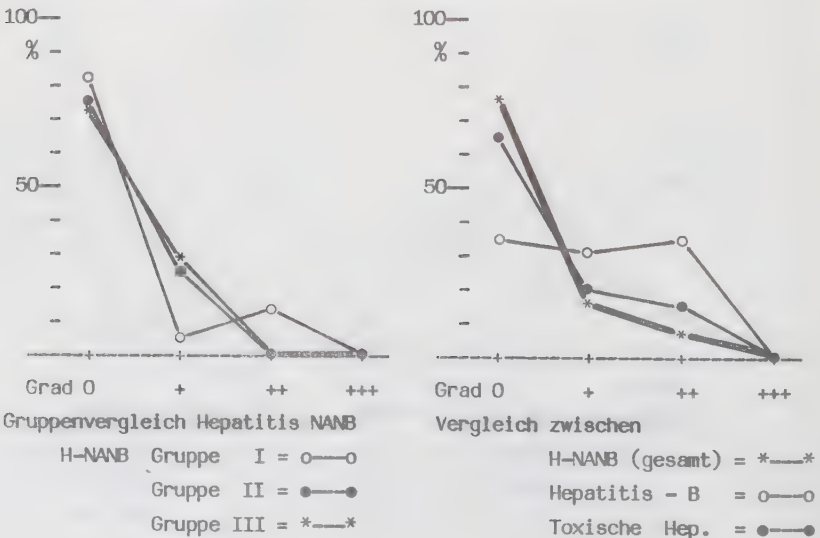
Toxische Hep. = ●—●

3.1.24. CHOLESTASE DER LEBERZELLEN:

3.1. Tab.24: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Cholestase			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	17 (81)	1 (5)	3 (14)	0
Gruppe II	8	6 (75)	2 (25)	0	0
Gruppe III	17	12 (71)	5 (29)	0	0
H-NANB gesamt	46	35 (76)	8 (17)	3 (7)	0
Hepatitis B	20	7 (35)	6 (30)	7 (35)	0
Toxische Hepatitis	26	17 (65)	5 (20)	4 (15)	0

3.1. Abb.24: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

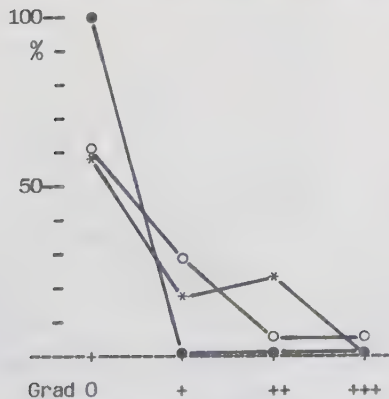


3.1.25. SIDEROSE DER LEBERZELLEN:

3.1. Tab.25: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

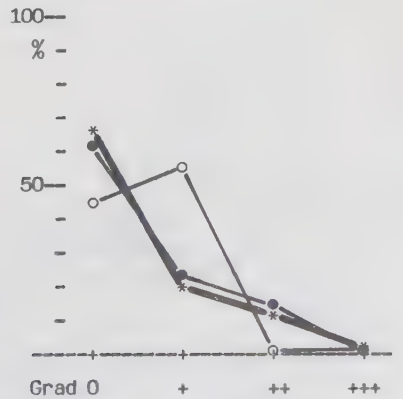
Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Siderose			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	13 (61)	6 (29)	1 (5)	1 (5)
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	10 (59)	3 (18)	4 (23)	0
H-NANB gesamt	46	31 (67)	9 (20)	5 (11)	1 (2)
Hepatitis B	20	9 (45)	11 (55)	0	0
Toxische Hepatitis	26	16 (62)	6 (23)	4 (15)	0

3.1. Abb.25: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o
 Gruppe II = ●—●
 Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

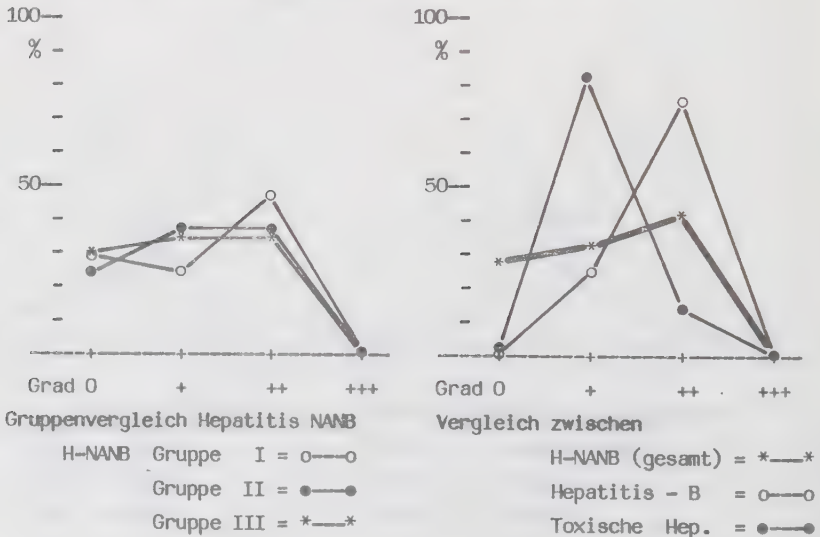
H-NANB (gesamt) = *—*
 Hepatitis - B = o—o
 Toxische Hep. = ●—●

3.1.26. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER LYMPHOZYTEN:

3.1. Tab.26: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Lymphozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	6 (29)	5 (24)	10 (48)	0
Gruppe II	8	2 (24)	3 (37)	3 (37)	0
Gruppe III	17	5 (30)	6 (35)	6 (35)	0
H-NANB gesamt	46	13 (28)	14 (31)	19 (41)	0
Hepatitis B	20	0	5 (25)	15 (75)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	21 (81)	4 (15)	0

3.1. Abb.26: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

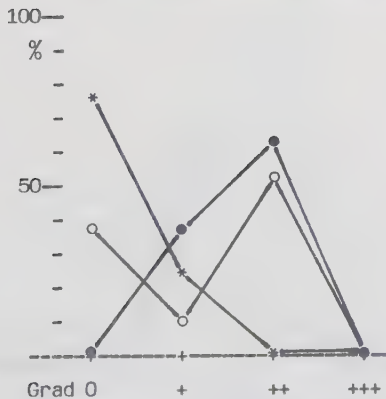


3.1.27. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER HISTIOZYTEN:

3.1. Tab.27: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

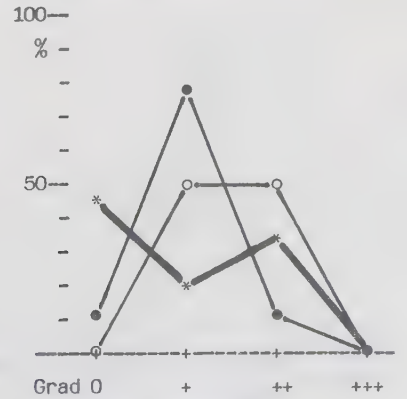
Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Histiozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	8 (38)	2 (10)	11 (52)	0
Gruppe II	8	0	3 (37)	5 (63)	0
Gruppe III	17	13 (76)	4 (24)	0	0
H-NANB gesamt	46	21 (46)	9 (20)	16 (34)	0
Hepatitis B	20	0	10 (50)	10 (50)	0
Toxische Hepatitis	26	3 (11)	20 (78)	3 (11)	0

3.1. Abb.27: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o
Gruppe II = ●—●
Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

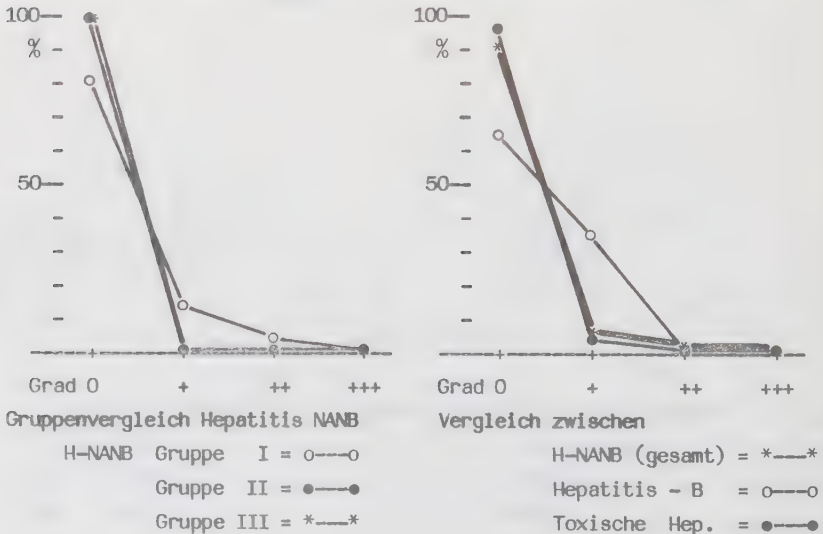
H-NANB (gesamt) = *—*
Hepatitis - B = o—o
Toxische Hep. = ●—●

3.1.28. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER PLASMAZELLEN:

3.1. Tab.28: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Plasmazellen			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	17 (81)	3 (14)	1 (5)	0
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	17(100)	0	0	0
H-NANB gesamt	46	42 (91)	3 (7)	1 (2)	0
Hepatitis B	20	13 (65)	7 (35)	0	0
Toxische Hepatitis	26	25 (96)	1 (4)	0	0

3.1. Abb.28: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

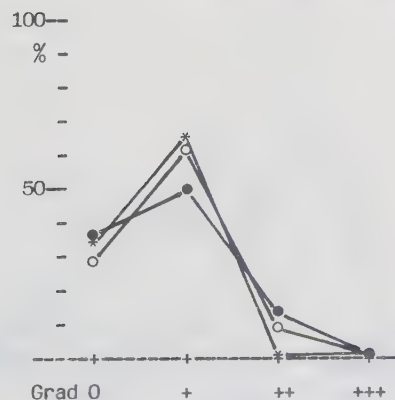


3.1.29. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - NEUTROPHILE GRANULOZYTEN:

3.1. Tab.29: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil sinusoid. neutr. Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	6 (29)	13 (62)	2 (9)	0
Gruppe II	8	3 (37)	4 (50)	1 (13)	0
Gruppe III	17	6 (35)	11 (65)	0	0
H-NANB gesamt	46	15 (33)	28 (61)	3 (6)	0
Hepatitis B	20	1 (5)	19 (95)	0	0
Toxische Hepatitis	26	5 (19)	16 (62)	5 (19)	0

3.1. Abb.29: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

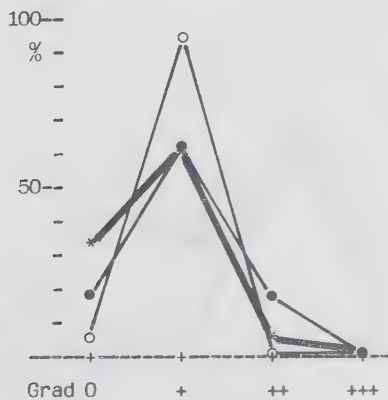


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o---o

Gruppe II = ●---●

Gruppe III = *---*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *---*

Hepatitis - B = o---o

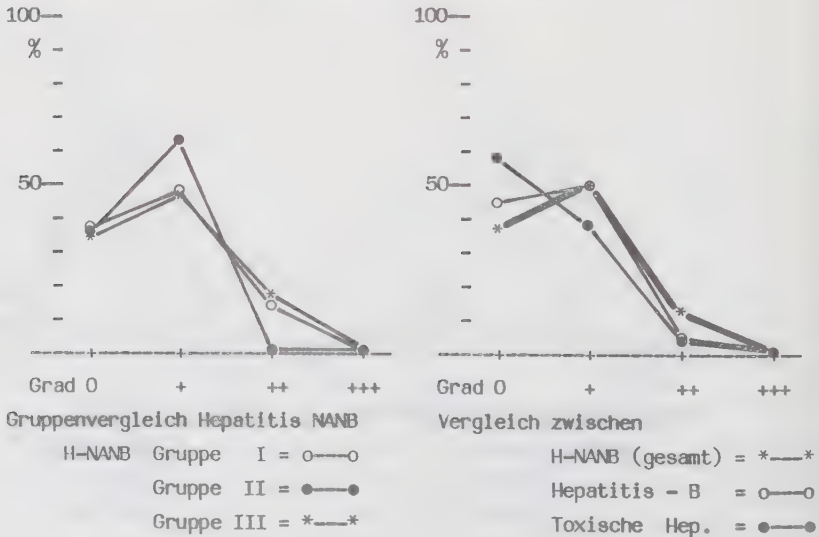
Toxische Hep. = ●---●

3.1.30. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - EOSINOPHILE GRANULOZYTEN:

3.1. Tab.30: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoid.eos.Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	8 (38)	10 (48)	3 (14)	0
Gruppe II	8	3 (37)	5 (63)	0	0
Gruppe III	17	6 (35)	8 (47)	3 (18)	0
H-NANB gesamt	46	17 (37)	23 (50)	6 (13)	0
Hepatitis B	20	9 (45)	10 (50)	1 (5)	0
Toxische Hepatitis	26	15 (58)	10 (38)	1 (4)	0

3.1. Abb.30: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

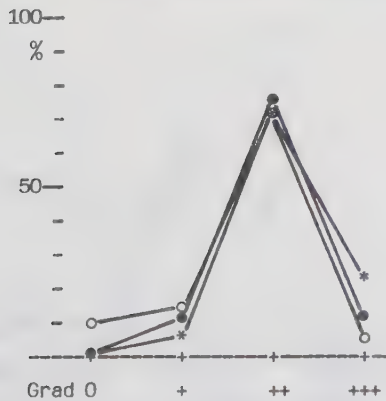


3.1.31. STERNZELLPROLIFERATION:

3.1. Tab.28: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Sternzellproliferation			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	2 (10)	3 (14)	15 (71)	1 (5)
Gruppe II	8	0	1 (12)	6 (76)	1 (12)
Gruppe III	17	0	1 (6)	12 (71)	4 (23)
H-NANB gesamt	46	2 (5)	5 (10)	33 (72)	6 (13)
Hepatitis B	20	0	1 (5)	15 (75)	4 (20)
Toxische Hepatitis	26	0	9 (35)	17 (65)	0

3.1. Abb.28: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

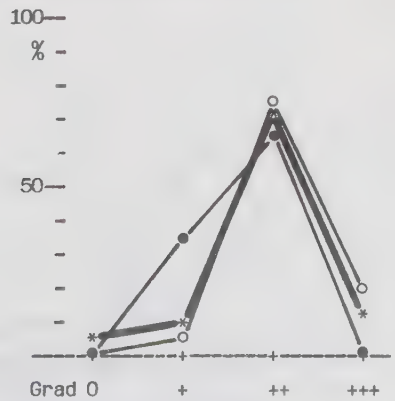


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = ○—○

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = ○—○

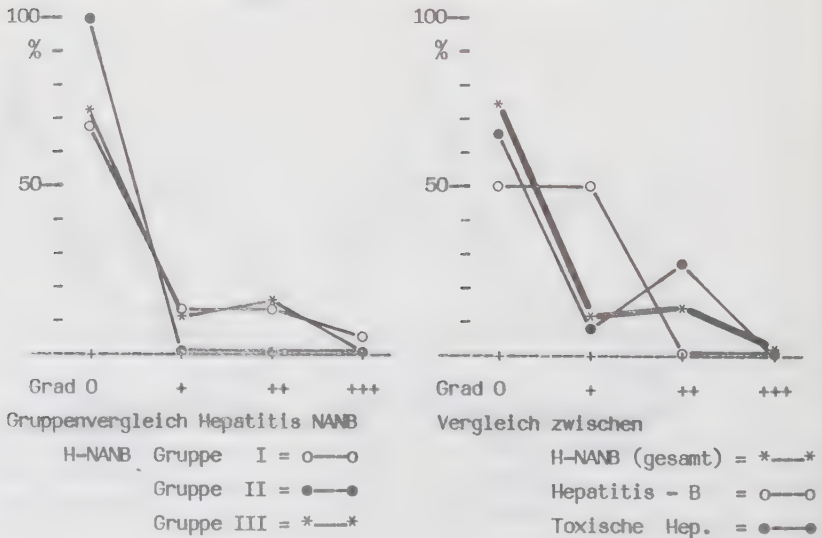
Toxische Hep. = ●—●

3.1.32. STERNZELLSIDEROSE:

3.1. Tab.29: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Sternzellsiderose			
		0 n (%)	+	++	+++
H-NANB Gruppe I	21	14 (67)	3 (14)	3 (14)	1 (5)
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	12 (71)	2 (12)	3 (17)	0
H-NANB gesamt	46	34 (74)	5 (11)	6 (13)	1 (2)
Hepatitis B	20	10 (50)	10 (50)	0	0
Toxische Hepatitis	26	17 (65)	2 (8)	7 (27)	0

3.1. Abb.29: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

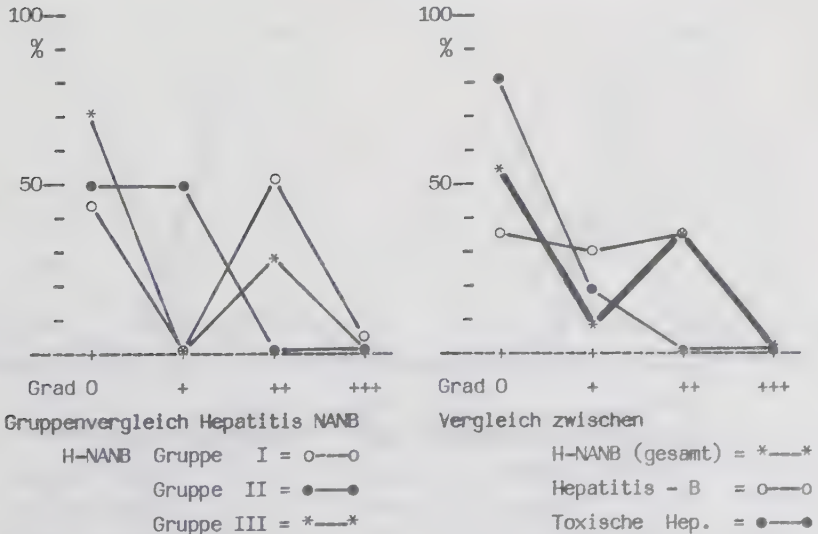


3.1.33. ZEROIDPIGMENTSPEICHERUNG IN MAKROPHAGEN:

3.1. Tab.30: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Ausmaß der Zeroidpigmentablagerung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	9 (43)	0	11 (52)	1 (5)
Gruppe II	8	4 (50)	4 (50)	0	0
Gruppe III	17	12 (71)	0	5 (29)	0
H-NANB gesamt	46	25 (54)	4 (9)	16 (35)	1 (2)
Hepatitis B	20	7 (35)	6 (30)	7 (35)	0
Toxische Hepatitis	26	21 (81)	5 (19)	0	0

3.1. Abb.30: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

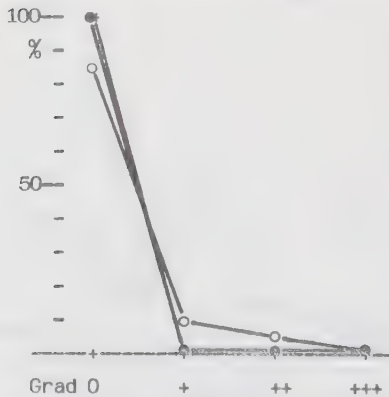


3.1.34. INTRALOBULÄRE GALLEZYLINDER:

3.1. Tab.34: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Häufigkeit von lobul. Gallezyklindern			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
H-NANB Gruppe I	21	18 (85)	2 (10)	1 (5)	0
Gruppe II	8	8(100)	0	0	0
Gruppe III	17	17(100)	0	0	0
H-NANB gesamt	46	43 (93)	2 (5)	1 (2)	0
Hepatitis B	20	10 (50)	3 (15)	7 (35)	0
Toxische Hepatitis	26	21 (81)	1 (4)	4 (15)	0

3.1. Abb.34: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

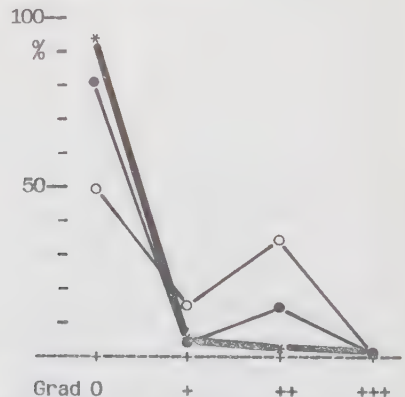


Gruppenvergleich Hepatitis NANB

H-NANB Gruppe I = o—o

Gruppe II = ●—●

Gruppe III = *—*



Vergleich zwischen

H-NANB (gesamt) = *—*

Hepatitis - B = o—o

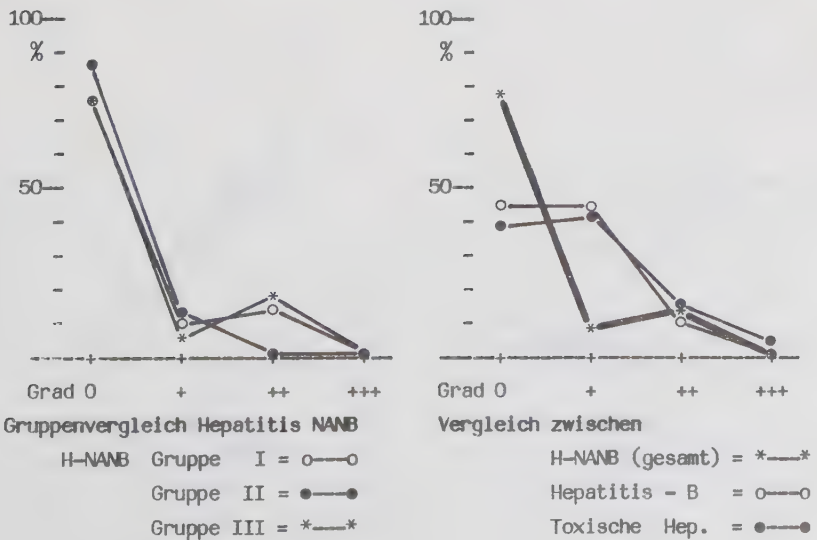
Toxische Hep. = ●—●

3.1.35. ZENTRALVENENSKLEROSE:

3.1. Tab.35: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Zentralvenensklerose			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
H-NANB Gruppe I	21	16 (76)	2 (10)	3 (14)	0
Gruppe II	8	7 (87)	1 (13)	0	0
Gruppe III	17	13 (76)	1 (6)	3 (18)	0
H-NANB gesamt	46	36 (78)	4 (9)	6 (13)	0
Hepatitis B	20	9 (45)	9 (45)	2 (10)	0
Toxische Hepatitis	26	10 (39)	11 (42)	4 (15)	1 (4)

3.1. Abb.35: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



3.2. LICHTMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI CHRONISCHER HEPATITIS NANB

- chronisch - persistierende Hepatitis (CPH - NANB)
- chronisch - aggressive Hepatitis (CAH - NANB)

SOWIE VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN MIT CHRONISCHER HEPATITIS B

- CPH - B / CAH - B

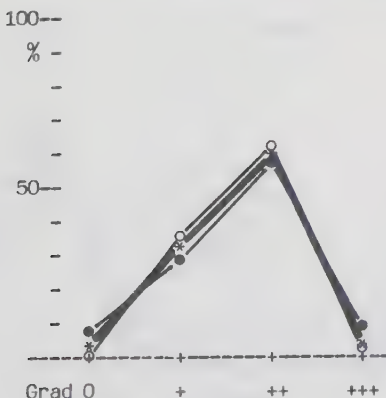
UND NICHT-VIRALER TOXISCHER HEPATITIS

3.2.1. VERBREITERUNG DER PORTALFELDER:

3.2. Tab.1: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Portalfeldverbreiterung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	1 (4)	8 (32)	15 (60)	1 (4)
CPH - B	29	0	10 (35)	18 (62)	1 (3)
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	7 (27)	15 (57)	2 (8)
CAH - NANB	18	0	1 (6)	8 (44)	9 (50)
CAH - B	21	0	0	13 (62)	8 (38)

3.2. Abb.1: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

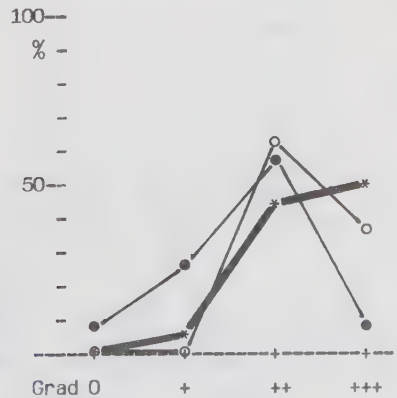


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

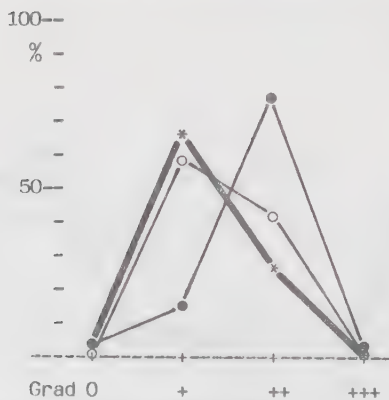
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.2. FIBROSE DER PORTALFELDER:

3.2. Tab.2: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Portalfeldfibrosierung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	1 (4)	17 (68)	7 (28)	0
CPH - B	29	0	17 (59)	12 (41)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	4 (15)	20 (77)	1 (4)
CAH - NANB	18	0	1 (6)	13 (72)	4 (22)
CAH - B	21	0	1 (5)	16 (76)	4 (19)

3.2. Abb.2: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

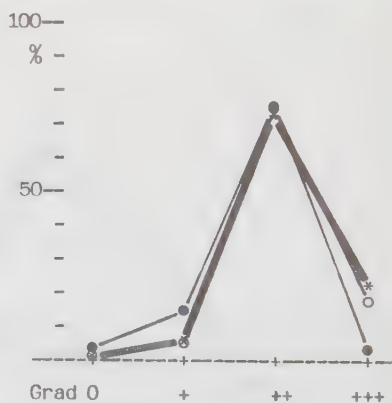


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = +—+—+



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

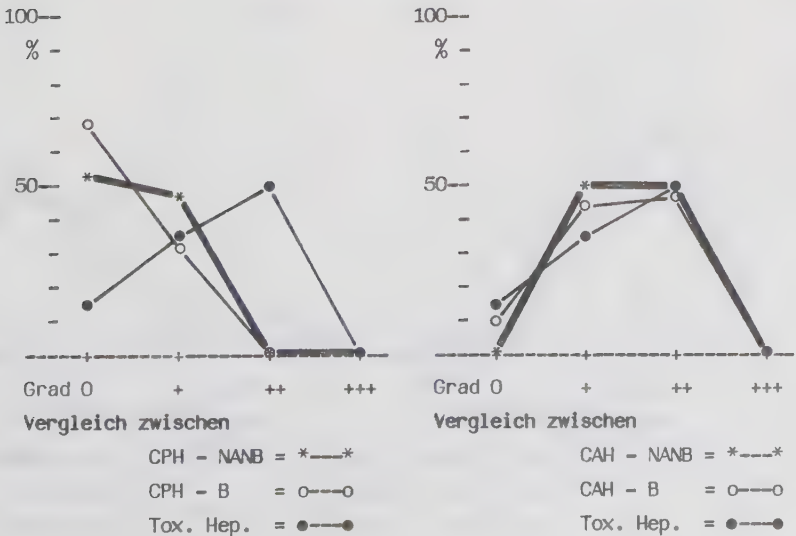
Tox. Hep. = +—+—+

3.2.3. PERIPORTALE (sog. MASCHENDRAHT-) FIBROSE:

3.2. Tab.3: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der periportalten Fibrosierung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	13 (52)	12 (48)	0	0
CPH - B	29	20 (69)	9 (31)	0	0
Toxische Hepatitis	26	4 (15)	9 (35)	13 (50)	0
CAH - NANB	18	0	9 (50)	9 (50)	0
CAH - B	21	2 (10)	9 (43)	10 (47)	0

3.2. Abb.3: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

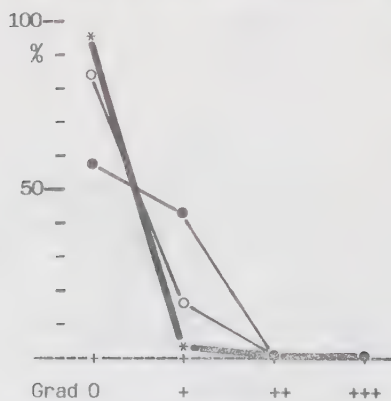


3.2.4.1. MOTTENFRASS- ("PIECEMEAL-") NEKROSEN:

3.2. Tab.4: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Ausmaß der Mottenfraßnekrosen			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	24 (96)	1 (4)	0	0
CPH - B	29	24 (83)	5 (17)	0	0
Toxische Hepatitis	26	15 (58)	11 (42)	0	0
CAH - NANB	18	1 (6)	6 (33)	9 (50)	2 (11)
CAH - B	21	0	7 (33)	12 (57)	2 (10)

3.2. Abb.4: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

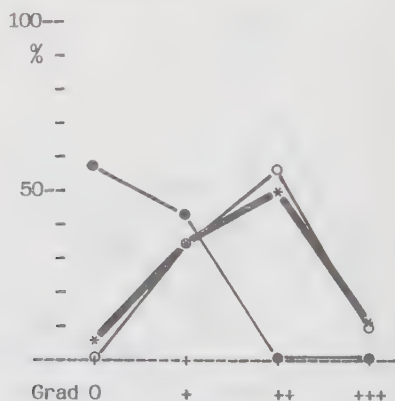


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

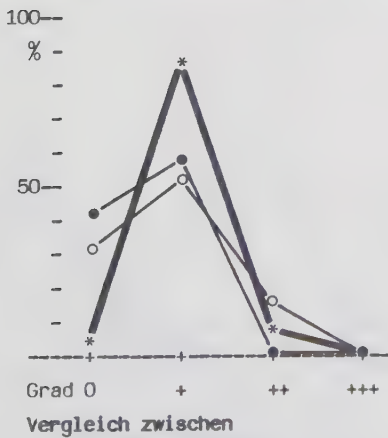
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.5. PERIPOLESE:

3.2. Tab.5: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Peripolese			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	1 (4)	22 (88)	2 (8)	0
CPH - B	29	9 (31)	15 (52)	5 (17)	0
Toxische Hepatitis	26	11 (42)	15 (58)	0	0
CAH - NANB	18	0	5 (28)	12 (67)	1 (5)
CAH - B	21	0	1 (5)	19 (90)	1 (5)

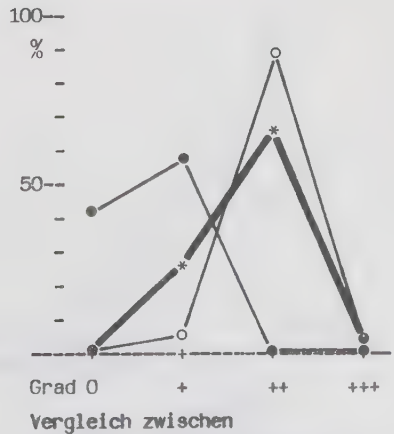
3.2. Abb.5: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = ●---●



CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

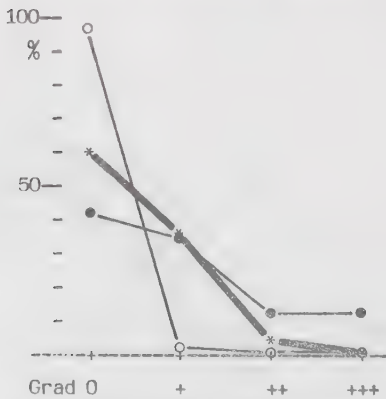
Tox. Hep. = ●---●

3.2.6. PORTO - PORTALE SEPTENBILDUNG:

3.2. Tab.6: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der portoportalen Septenbildung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	15 (60)	9 (36)	1 (4)	0
CPH - B	29	28 (97)	1 (3)	0	0
Toxische Hepatitis	26	11 (42)	9 (34)	3 (12)	3 (12)
CAH - NANB	18	0	3 (17)	10 (55)	5 (28)
CAH - B	21	1 (5)	4 (19)	14 (66)	2 (10)

3.2. Abb.6: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

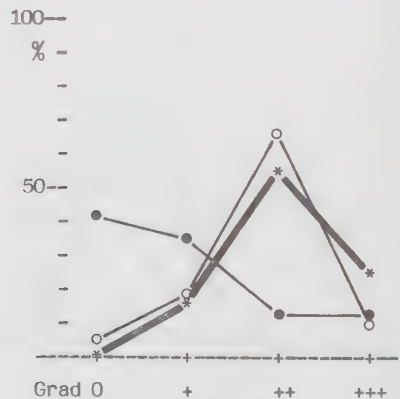


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

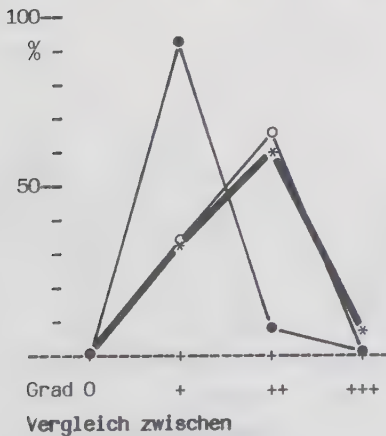
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.7. ANTEIL DER LYMPHOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.2. Tab.7: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Lymphozytenanteil			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	0	8 (32)	15 (60)	2 (8)
CPH - B	29	0	10 (34)	19 (66)	0
Toxische Hepatitis	26	0	24 (92)	2 (8)	0
CAH - NANB	18	0	0	17 (95)	1 (5)
CAH - B	21	0	3 (14)	16 (76)	2 (10)

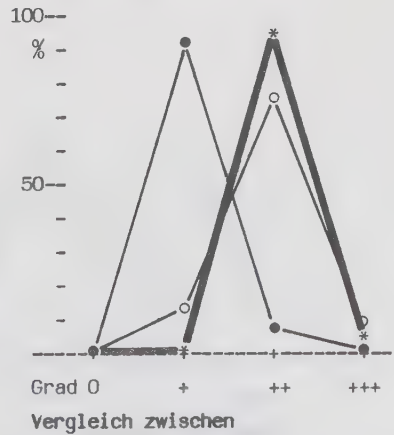
3.2. Abb.7: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = ●---●



CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

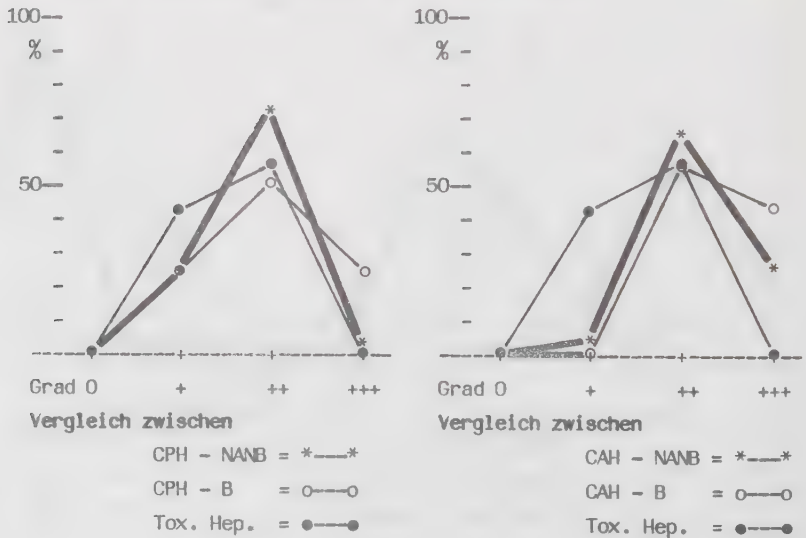
Tox. Hep. = ●---●

3.2.8. ANTEIL DER HISTIOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.2. Tab.8: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Histiozytenanteil			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	0	6 (24)	18 (72)	1 (4)
CPH - B	29	0	7 (24)	15 (51)	7 (24)
Toxische Hepatitis	26	0	11 (42)	15 (58)	0
CAH - NANB	18	0	1 (5)	12 (67)	5 (28)
CAH - B	21	0	0	12 (57)	9 (43)

3.2. Abb.8: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

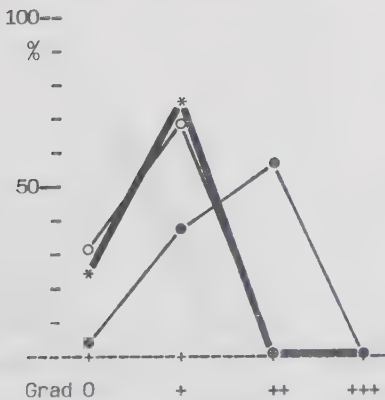


3.2.9. ANTEIL NEUTROPHILER GRANULOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.2. Tab.9: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz. - neutroph.Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	6 (24)	19 (76)	0	0
CPH - B	29	9 (31)	20 (69)	0	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	10 (38)	15 (58)	0
CAH - NANB	18	4 (22)	11 (61)	3 (17)	0
CAH - B	21	1 (5)	15 (71)	5 (24)	0

3.2. Abb.9: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

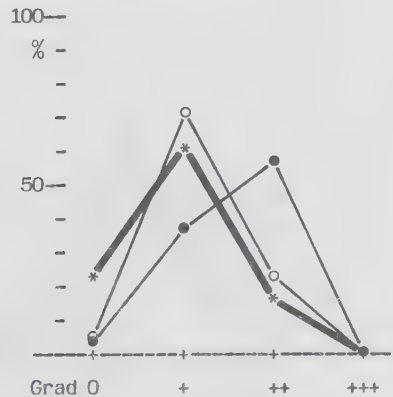


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

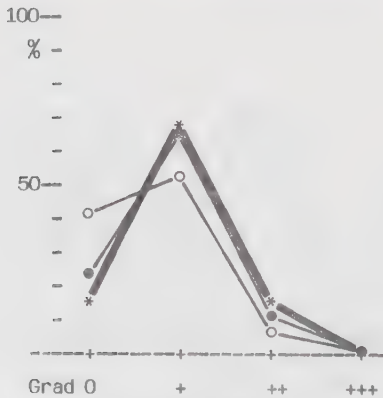
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.10. ANTEIL EOSINOPHILER GRANULOZYTEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.2. Tab.10: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz. - eosinoph. Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	4 (16)	17 (68)	4 (16)	0
CPH - B	29	12 (41)	15 (52)	2 (7)	0
Toxische Hepatitis	26	6 (23)	17 (65)	3 (12)	0
CAH - NANB	18	4 (22)	11 (61)	3 (17)	0
CAH - B	21	1 (5)	15 (71)	5 (24)	0

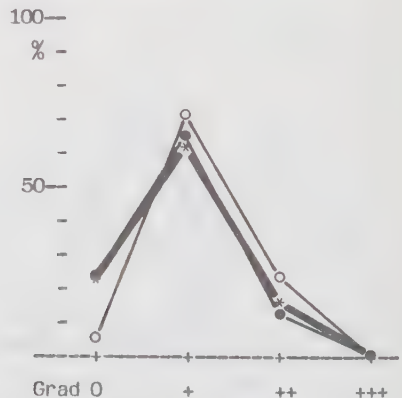
3.2. Abb.10: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

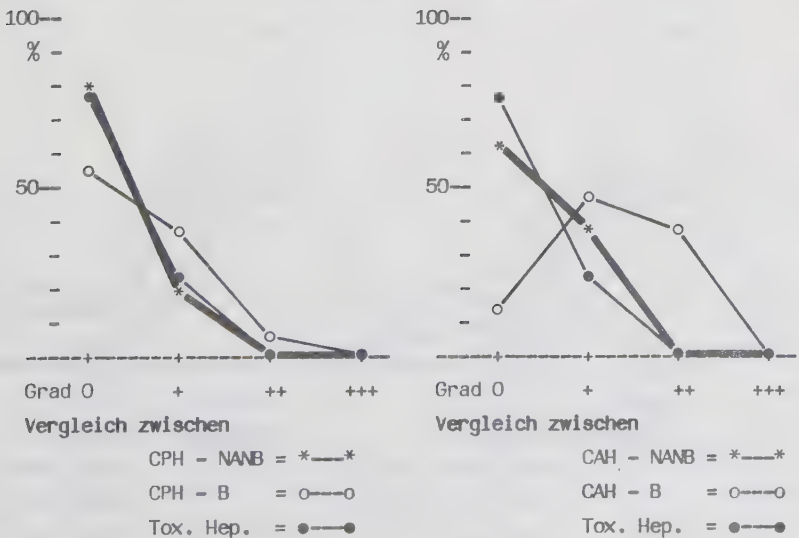
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.11. ANTEIL DER PLASMAZELLEN AN DER PORTALEN ENTZÜNDUNG:

3.2. Tab.11: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entzündung-Plasmazellanteil			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	20 (80)	5 (20)	0	0
CPH - B	29	16 (55)	11 (38)	2 (7)	0
Toxische Hepatitis	26	20 (77)	6 (23)	0	0
CAH - NANB	18	11 (61)	7 (39)	0	0
CAH - B	21	3 (14)	10 (48)	8 (38)	0

3.2. Abb.11: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

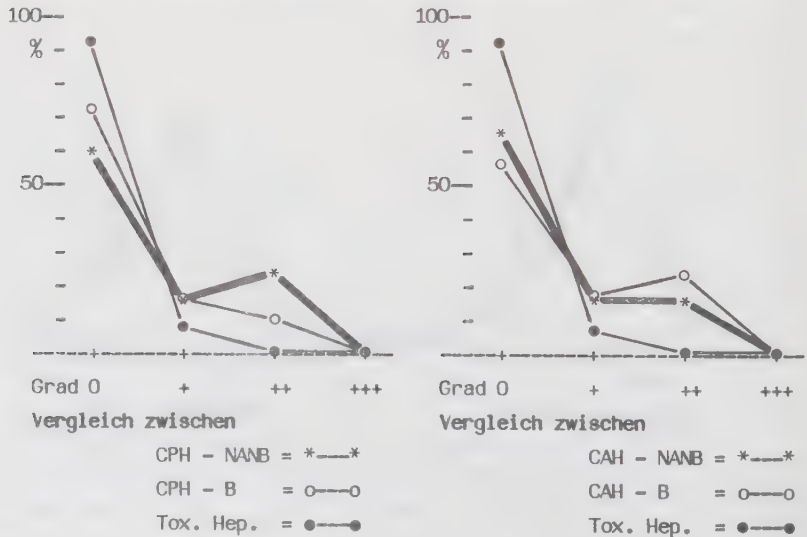


3.2.12. BILDUNG VON LYMPHFOKKELN IN DEN PORTALFELDERN:

3.2. Tab.12: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Portale Entz.-		Zahl der Lymphfollikel	
		0 n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)
CPH - NANB	25	15 (60)	4 (16)	6 (24)	0
CPH - B	29	21 (72)	5 (17)	3 (10)	0
Toxische Hepatitis	26	24 (92)	2 (8)	0	0
CAH - NANB	18	12 (66)	3 (17)	3 (17)	0
CAH - B	21	12 (57)	4 (19)	5 (24)	0

3.2. Abb.12: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

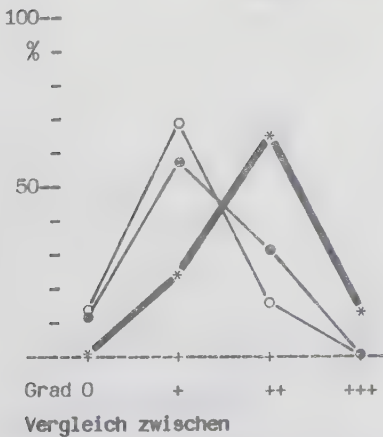


3.2.13. EPITHELALTERATION PORTALER GALL'ENGÄNGE:

3.2. Tab.13: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Gallengang-Epithelalteration			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	0	6 (24)	16 (64)	3 (12)
CPH - B	29	4 (14)	20 (69)	5 (17)	0
Toxische Hepatitis	26	3 (11)	15 (58)	8 (31)	0
CAH - NANB	18	1 (5)	3 (17)	11 (61)	3 (17)
CAH - B	21	0	2 (10)	18 (86)	1 (5)

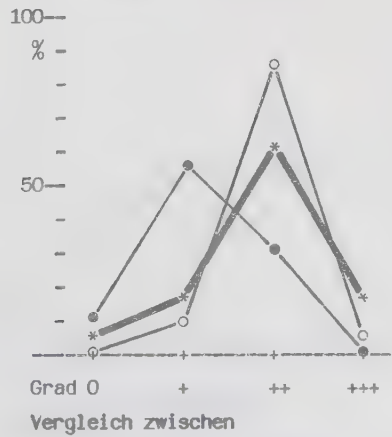
3.2. Abb.13: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *—*

CPH - B = o—o

Tox. Hep. = ●—●



CAH - NANB = *—*

CAH - B = o—o

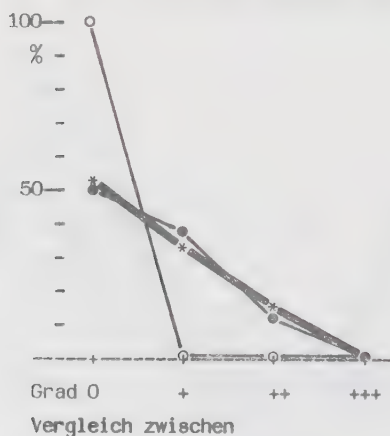
Tox. Hep. = ●—●

3.2.14. PROLIFERATION PORTALER GALLENGÄNGE:

3.2. Tab.14: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Gallengang - Proliferation			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	13 (52)	8 (32)	4 (16)	0
CPH - B	29	29(100)	0	0	0
Toxische Hepatitis	26	13 (50)	10 (38)	3 (12)	0
CAH - NANB	18	6 (33)	5 (28)	6 (33)	1 (6)
CAH - B	21	0	9 (43)	11 (52)	1 (5)

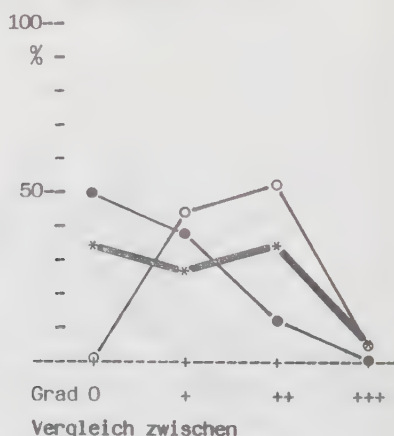
3.2. Abb.14: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = +---+



CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

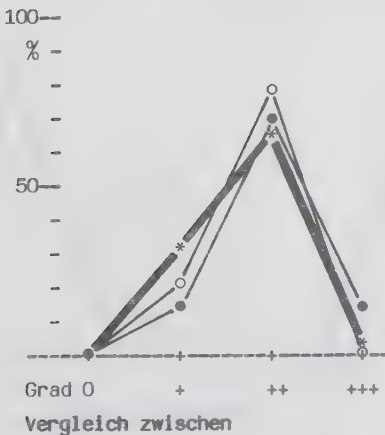
Tox. Hep. = +---+

3.2.15. PLEOMORPHIE DER LEBERZELLEN:

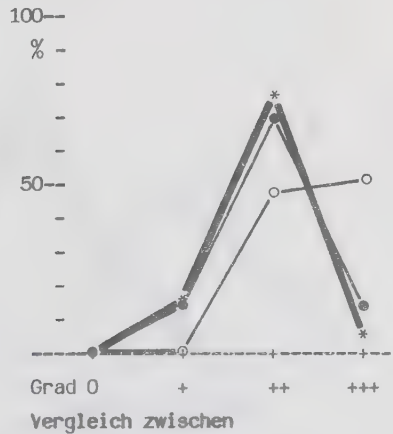
3.2. Tab.15: Werte der semiquantitativen Merkmalstabelle:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Pleomorphie			
		0 n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)
CPH - NANB	25	0	8 (32)	16 (64)	1 (4)
CPH - B	29	0	6 (21)	23 (79)	0
Toxische Hepatitis	26	0	4 (15)	18 (70)	4 (15)
CAH - NANB	18	0	3 (17)	14 (78)	1 (5)
CAH - B	21	0	0	10 (48)	11 (52)

3.2. Abb.15: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*
 CPH - B = o---o
 Tox. Hep. = ●---●



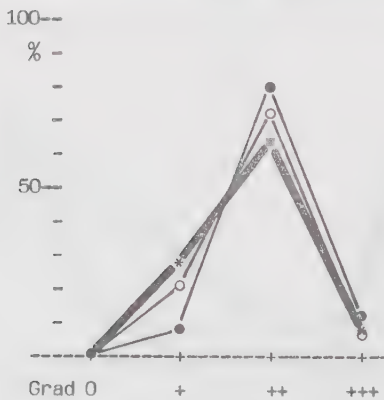
CAH - NANB = *---*
 CAH - B = o---o
 Tox. Hep. = ●---●

3.2.16. PLEOMORPHIE DER LEBERZELLKERNE:

3.2. Tab.16: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzellkern - Pleomorphie			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	0	7 (28)	16 (64)	2 (8)
CPH - B	29	0	6 (21)	21 (72)	2 (7)
Toxische Hepatitis	26	0	2 (8)	21 (80)	3 (12)
CAH - NANB	18	0	3 (17)	13 (72)	2 (11)
CAH - B	21	0	0	17 (81)	4 (19)

3.2. Abb.16: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

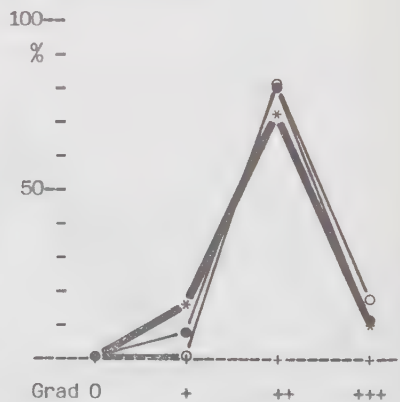


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = ●---●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

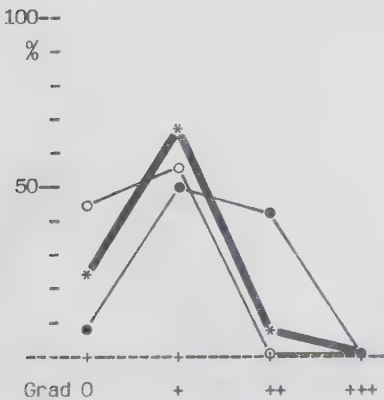
Tox. Hep. = ●---●

3.2.17. VERGRÖßERUNG DER NUKLEOLEN DER LIEBERZELLKERNE:

3.2. Tab.17: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Vergrößerung der Leberzell-Nukleolen			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	6 (24)	17 (68)	2 (8)	0
CPH - B	29	13 (45)	16 (55)	0	0
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	13 (50)	11 (42)	0
CAH - NANB	18	3 (17)	9 (50)	5 (28)	1 (5)
CAH - B	21	1 (5)	13 (62)	7 (33)	0

3.2. Abb.17: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

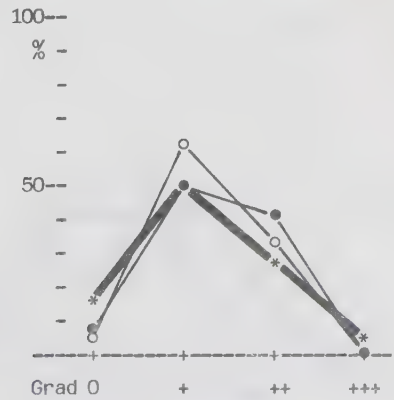


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

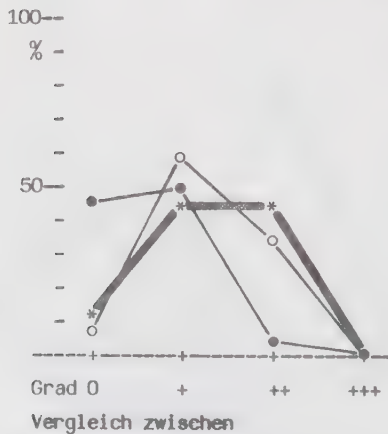
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.18. EOSINOPHILE VERÄNDERUNG ("DEGENERATION") DER LEBERZELLEN:

3.2. Tab.18: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Leberzellen mit eosinoph. Veränderung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	3 (12)	11 (44)	11 (44)	0
CPH - B	29	2 (7)	17 (59)	10 (34)	0
Toxische Hepatitis	26	12 (46)	13 (50)	1 (4)	0
CAH - NANB	18	0	5 (28)	11 (61)	2 (11)
CAH - B	21	0	10 (48)	11 (52)	0

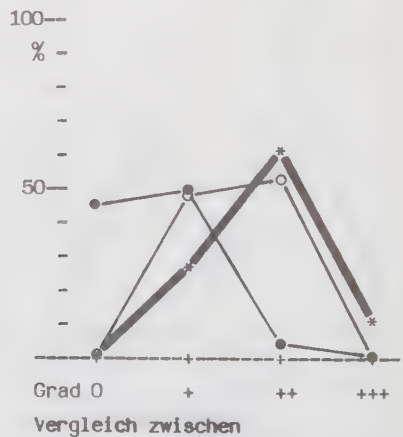
3.2. Abb.18: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = ●---●



CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

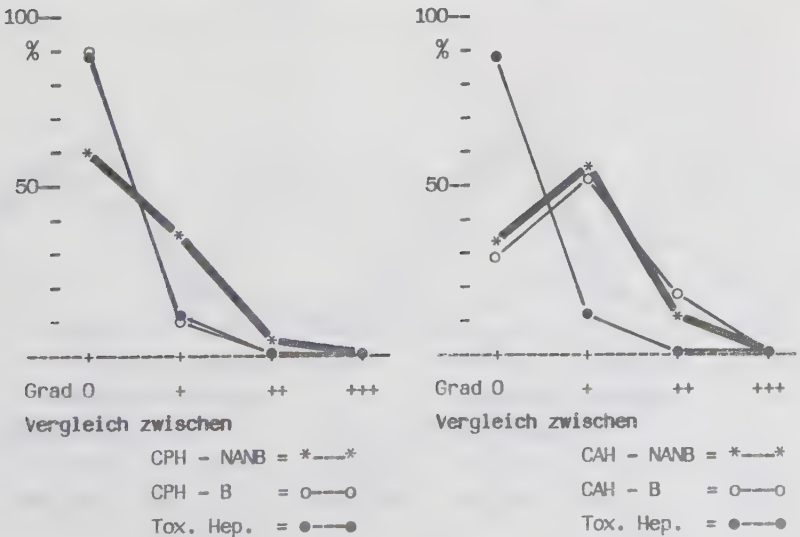
Tox. Hep. = ●---●

3.2.19. EOSINOPHILE KÖRPER ("COUNCILMAN - BODIES"):

3.2. Tab.19: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Vorkommen von eosinophilen Körpern			
		0 n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)
CPH - NANB	25	15 (60)	9 (36)	1 (4)	0
CPH - B	29	26 (90)	3 (10)	0	0
Toxische Hepatitis	26	23 (88)	3 (12)	0	0
CAH - NANB	18	6 (33)	10 (56)	2 (11)	0
CAH - B	21	6 (29)	11 (52)	4 (19)	0

3.2. Abb.19: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

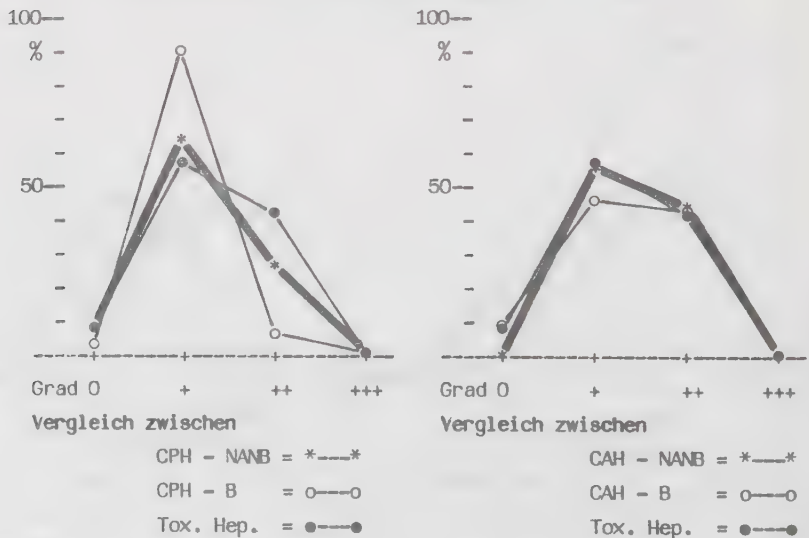


3.2.20. LEBERZELNEKROSEN:

3.2. Tab.20: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Häufigkeit von Leberzellnekrosen			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	2 (8)	16 (64)	7 (28)	0
CPH - B	29	1 (3)	26 (90)	2 (7)	0
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	15 (58)	11 (42)	0
CAH - NANB	18	0	10 (56)	8 (44)	0
CAH - B	21	2 (9)	10 (48)	9 (43)	0

3.2. Abb.20: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

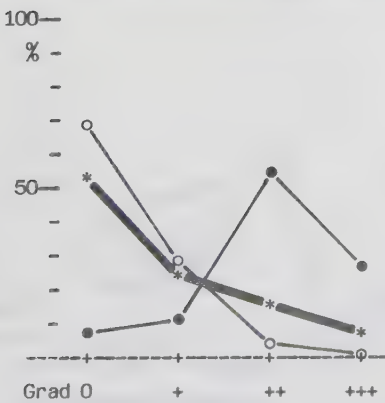


3.2.21. VERFETTUNG DER LEBERZELLEN:

3.2. Tab.21: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzellverfettung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	13 (52)	6 (24)	4 (16)	2 (8)
CPH - B	29	20 (69)	8 (28)	1 (3)	0
Toxische Hepatitis	26	2 (8)	3 (11)	14 (54)	7 (27)
CAH - NANB	18	3 (17)	6 (33)	6 (33)	3 (17)
CAH - B	21	13 (62)	5 (24)	3 (14)	0

3.2. Abb.21: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

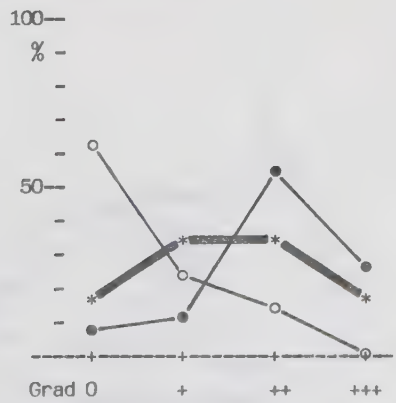


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

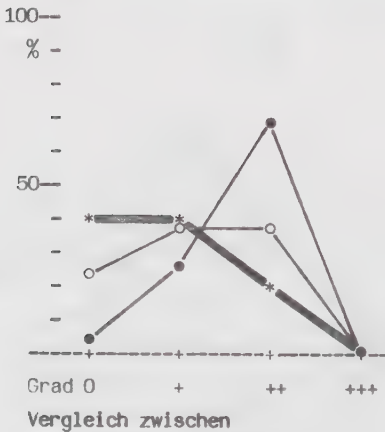
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.22. PERIBILIÄRE ZYTOPLASMABASOPHILIE DER LEBERZELLEN:

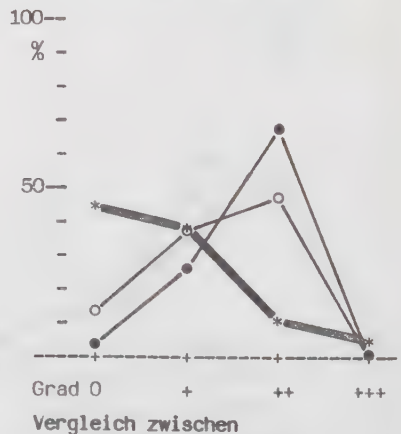
3.2. Tab.22: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der peribiliären Plasmabasophilie			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	10 (40)	10 (40)	5 (20)	0
CPH - B	29	7 (24)	11 (38)	11 (38)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	7 (27)	18 (69)	0
CAH - NANB	18	8 (45)	7 (39)	2 (11)	1 (5)
CAH - B	21	3 (14)	8 (38)	10 (48)	0

3.2. Abb.22: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *—*
 CPH - B = ○—○
 Tox. Hep. = ●—●



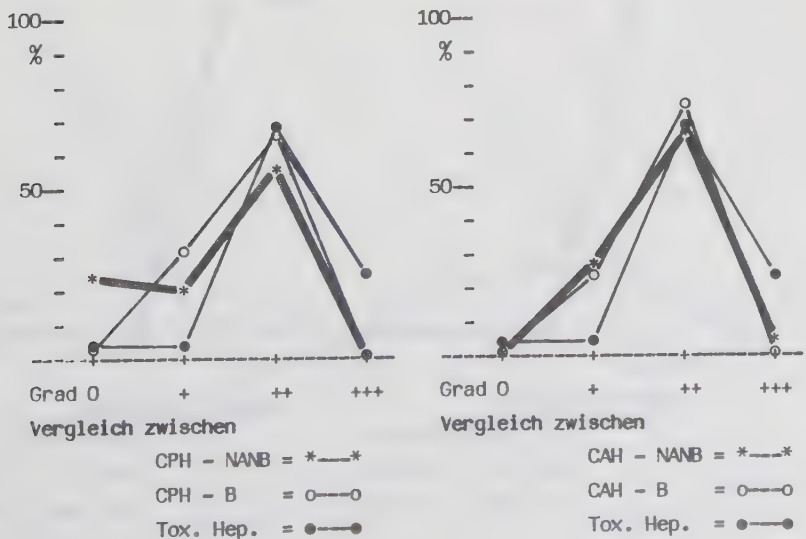
CAH - NANB = *—*
 CAH - B = ○—○
 Tox. Hep. = ●—●

3.2.23. BALLONIERUNG DER LEBERZELLEN:

3.2. Tab.23: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Ballonierung			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	6 (24)	5 (20)	14 (56)	0
CPH - B	29	1 (3)	9 (31)	19 (66)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	1 (4)	18 (69)	6 (23)
CAH - NANB	18	0	5 (28)	12 (67)	1 (5)
CAH - B	21	0	5 (24)	16 (76)	0

3.2. Abb.23: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

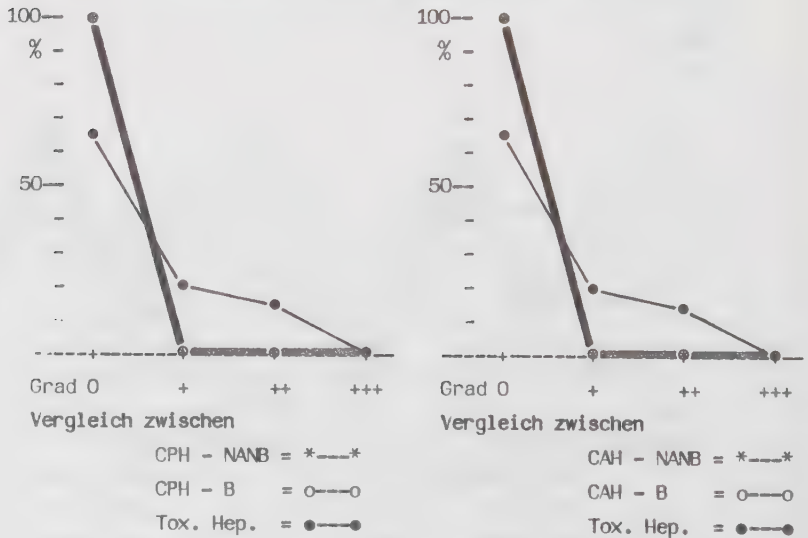


3.2.24. CHOLESTASE DER LEBERZELLEN:

3.2. Tab.24: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Cholestase			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	25(100)	0	0	0
CPH - B	29	29(100)	0	0	0
Toxische Hepatitis	26	17 (65)	5 (20)	4 (15)	0
CAH - NANB	18	18(100)	0	0	0
CAH - B	21	21(100)	0	0	0

3.2. Abb.24: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

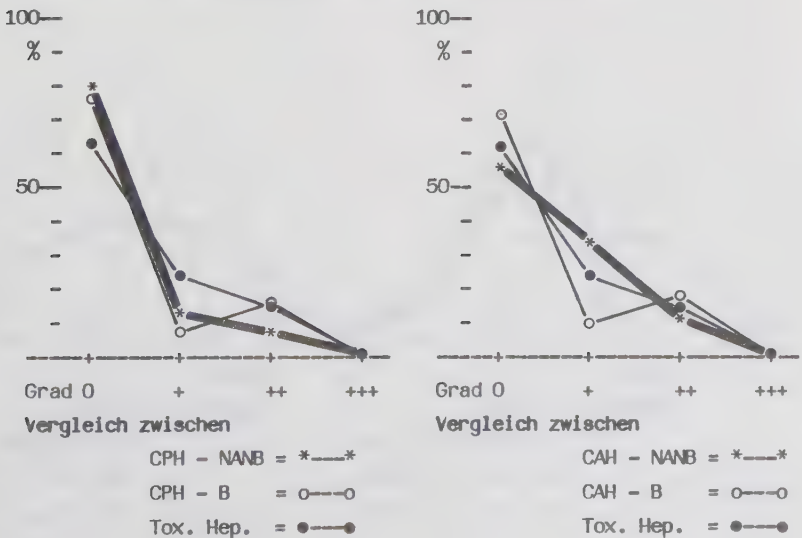


3.2.25. SIDEROSE DER LEBERZELLEN:

3.2. Tab.25: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Leberzell - Siderose			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	20 (80)	3 (12)	2 (8)	0
CPH - B	29	22 (76)	2 (7)	5 (17)	0
Toxische Hepatitis	26	16 (62)	6 (23)	4 (15)	0
CAH - NANB	18	10 (56)	6 (33)	2 (11)	0
CAH - B	21	15 (71)	2 (10)	4 (19)	0

3.2. Abb.25: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

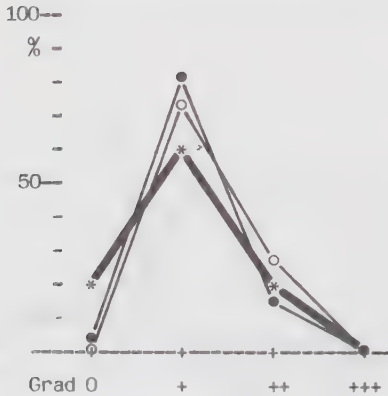


3.2.26. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER LYMPHOZYTEN:

3.2. Tab.26: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Lymphozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	5 (20)	15 (60)	5 (20)	0
CPH - B	29	0	21 (72)	8 (28)	0
Toxische Hepatitis	26	1 (4)	21 (81)	4 (15)	0
CAH - NANB	18	6 (33)	7 (39)	5 (28)	0
CAH - B	21	0	4 (19)	16 (76)	1 (5)

3.2. Abb.26: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

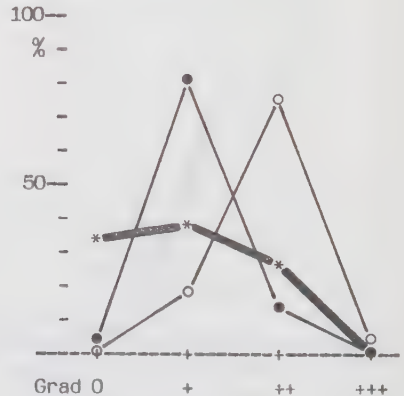


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*

CPH - B = o—o

Tox. Hep. = ●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*

CAH - B = o—o

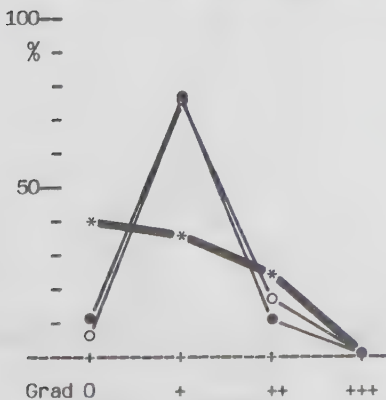
Tox. Hep. = ●—●

3.2.27. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER HISTIOZYTEN:

3.2. Tab.27: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Histiozyten			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	10 (40)	9 (36)	6 (24)	0
CPH - B	29	2 (7)	22 (76)	5 (17)	0
Toxische Hepatitis	26	3 (11)	20 (78)	3 (11)	0
CAH - NANB	18	6 (33)	6 (33)	6 (33)	0
CAH - B	21	2 (10)	3 (14)	16 (76)	0

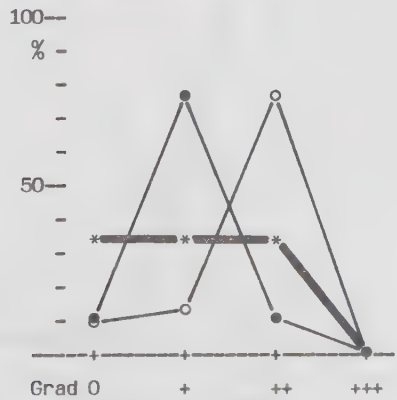
3.2. Abb.27: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:



CPH - NANB = *---*

CPH - B = o---o

Tox. Hep. = ●---●



CAH - NANB = *---*

CAH - B = o---o

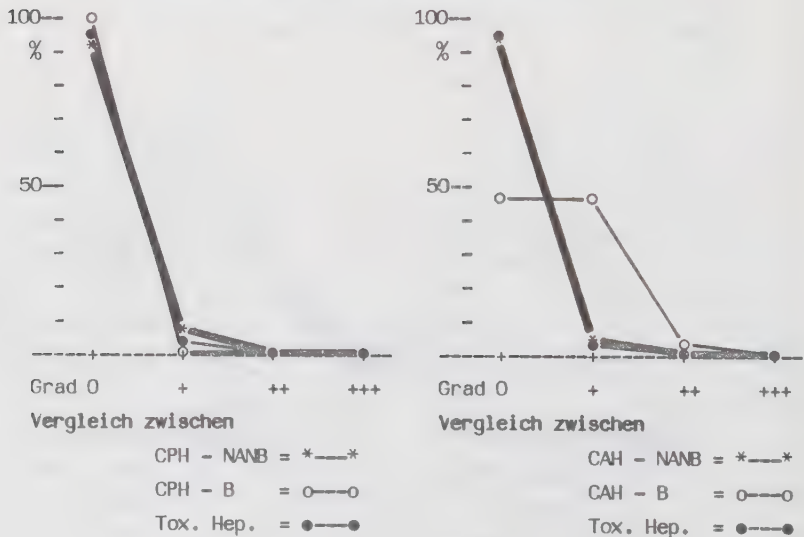
Tox. Hep. = ●---●

3.2.28. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - ANTEIL DER PLASMAZELLEN:

3.2. Tab.28: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoidalen Plasmazellen			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	23 (92)	2 (8)	0	0
CPH - B	29	29(100)	0	0	0
Toxische Hepatitis	26	25 (96)	1 (4)	0	0
CAH - NANB	18	17 (95)	1 (5)	0	0
CAH - B	21	10 (48)	10 (48)	1 (4)	0

3.2. Abb.28: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

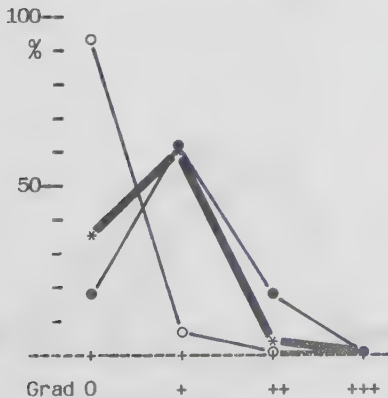


3.2.29. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - NEUTROPHILE GRANULOZYTEN:

3.2. Tab.29: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil sinusoid. neutr. Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	9 (36)	15 (60)	1 (4)	0
CPH - B	29	27 (93)	2 (7)	0	0
Toxische Hepatitis	26	5 (19)	16 (62)	5 (19)	0
CAH - NANB	18	13 (72)	5 (28)	0	0
CAH - B	21	4 (19)	17 (81)	0	0

3.2. Abb.29: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

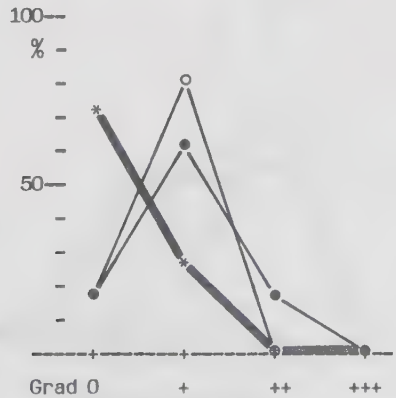


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = O—O—O

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = O—O—O

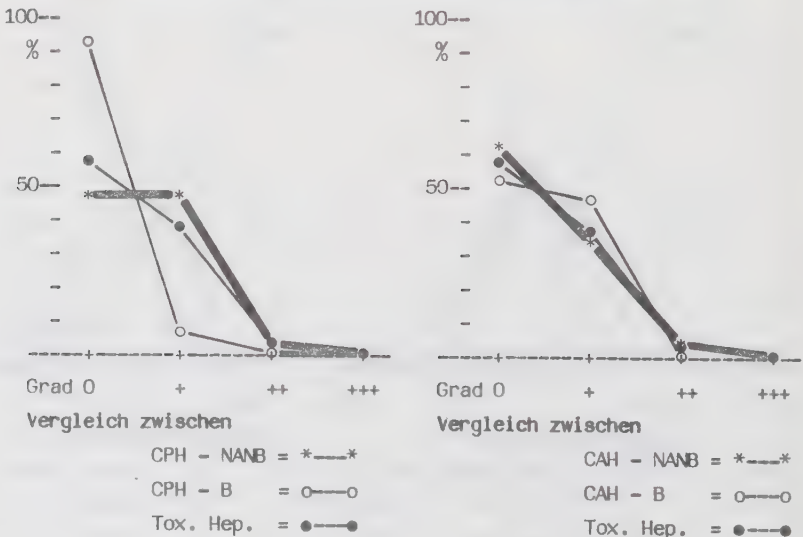
Tox. Hep. = ●—●—●

3.2.30. SINUSOIDALE ZELLINFILTRATION - EOSINOPHILE GRANULOZYTEN:

3.2. Tab.30: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Anteil der sinusoid.eos.Granulozyten			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	12 (48)	12 (48)	1 (4)	0
CPH - B	29	27 (93)	2 (7)	0	0
Toxische Hepatitis	26	15 (58)	10 (38)	1 (4)	0
CAH - NANB	18	11 (62)	6 (33)	1 (5)	0
CAH - B	21	11 (52)	10 (48)	0	0

3.2. Abb.30: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

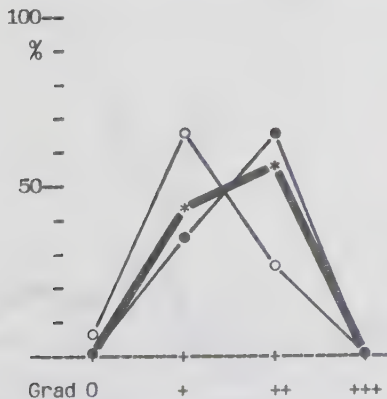


3.2.31. STERNZELLPROLIFERATION:

3.2. Tab.31: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Sternzellproliferation			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	0	11 (44)	14 (56)	0
CPH - B	29	2 (7)	19 (66)	8 (27)	0
Toxische Hepatitis	26	0	9 (35)	17 (65)	0
CAH - NANB	18	0	4 (22)	13 (73)	1 (5)
CAH - B	21	0	0	20 (95)	1 (5)

3.2. Abb.31: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

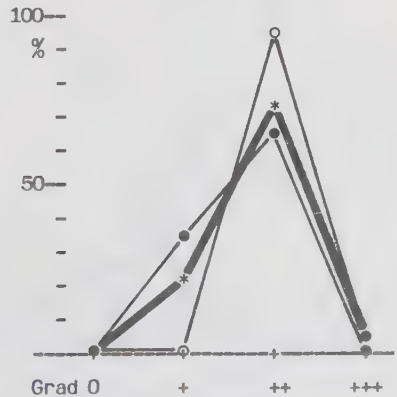


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*

CPH - B = o—o

Tox. Hep. = ●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*

CAH - B = o—o

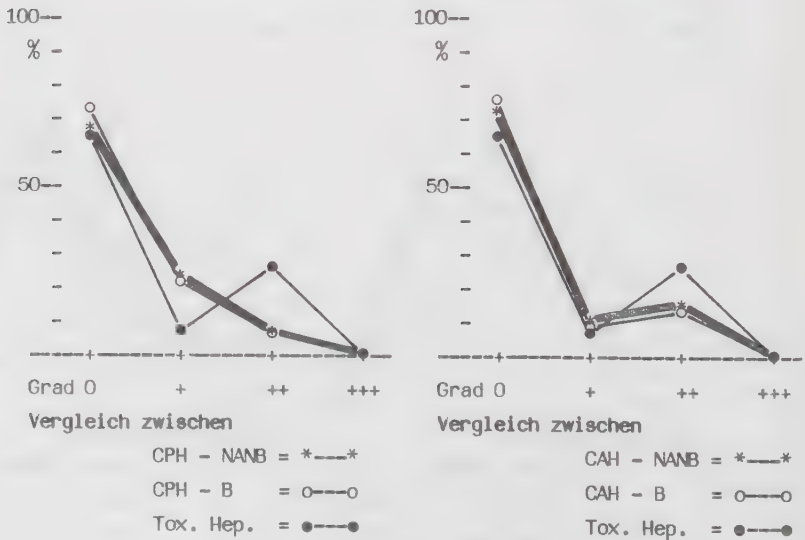
Tox. Hep. = ●—●

3.2.32. SIDEROSE DER STERNZELLEN:

3.2. Tab.32: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Sternzellsiderose			
		0 n (%)	+	++	+++
			n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	17 (68)	6 (24)	2 (8)	0
CPH - B	29	21 (72)	6 (21)	2 (7)	0
Toxische Hepatitis	26	17 (65)	2 (8)	7 (27)	0
CAH - NANB	18	13 (72)	2 (11)	3 (17)	0
CAH - B	21	16 (76)	2 (10)	3 (14)	0

3.2. Abb.32: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

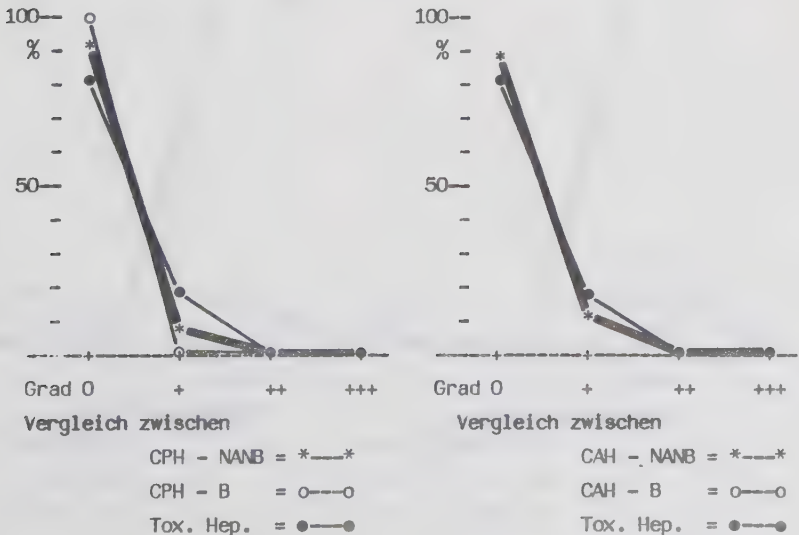


3.2.33. ZEROIDPIGMENTSPEICHERNDE MAKROPHAGEN:

3.2. Tab.33: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Ausmaß der Zeroidpigmentablagerung			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	23 (92)	2 (8)	0	0
CPH - B	29	29(100)	0	0	0
Toxische Hepatitis	26	21 (81)	5 (19)	0	0
CAH - NANB	18	16 (89)	2 (11)	0	0
CAH - B	21	17 (81)	4 (19)	0	0

3.2. Abb.33: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

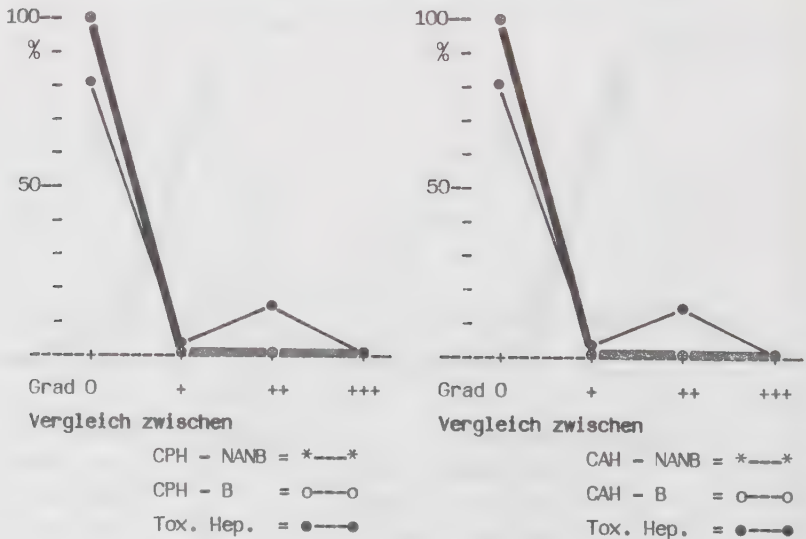


3.2.34. INTRALOBULÄRE GALLIEZYLINDER:

3.2. Tab.34: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Ausmaß der kanalikulären Cholestase			
		0 n (%)	+	++	+++ n (%)
CPH - NANB	25	25(100)	0	0	0
CPH - B	29	29(100)	0	0	0
Toxische Hepatitis	26	21 (81)	1 (4)	4 (15)	0
CAH - NANB	18	18(100)	0	0	0
CAH - B	21	21(100)	0	0	0

3.2. Abb.34: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

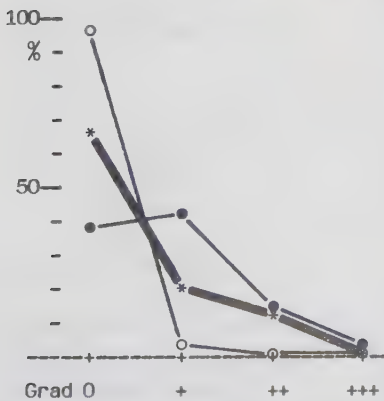


3.2.35. ZENTRALVENENSKLEROSE:

3.2. Tab.35: Werte der semiquantitativen Merkmalstabellen:

Form der Hepatitis	Zahl der Biopsien n	Grad der Zentralvenensklерose			
		0 n (%)	+	++	+++
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CPH - NANB	25	17 (68)	5 (20)	3 (12)	0
CPH - B	29	28 (97)	1 (3)	0	0
Toxische Hepatitis	26	10 (39)	11 (42)	4 (15)	1 (4)
CAH - NANB	18	12 (66)	3 (17)	3 (17)	0
CAH - B	21	8 (38)	8 (38)	5 (24)	0

3.2. Abb.35: Grafische Darstellung der Tabellenwerte:

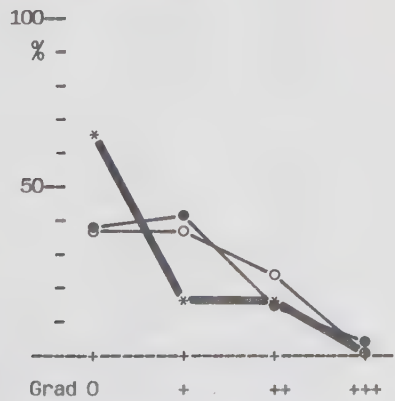


Vergleich zwischen

CPH - NANB = *—*—*

CPH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●



Vergleich zwischen

CAH - NANB = *—*—*

CAH - B = o—o—o

Tox. Hep. = ●—●—●

3.3. STATISTISCHE SIGNIFIKANZBERECHNUNG

DER MORPHOLOGISCHEN UNTERSCHIEDE

ZWISCHEN HEPATITIS - NANB / HEPATITIS - B / TOXISCHER HEPATITIS

Die Methodik der gewählten statistischen Analyse wird auf S. 43 dargestellt. Als erwünschtes Signifikanzniveau wählten wir $p = 0.05$ (5%).

3.3.1. Signifikanzniveau der gefundenen morphologischen Unterschiede bei akuter H-NANB / akuter H-B / toxischer Hepatitis:

Morphologische Merkmale	Signifikanzniveau (p) morpholog. Merkmale		
	H-NANB I/III	H-NANB/H-B	H-NANB/Tox.H.
PORTALFELDER			
Verbreiterung	0.13	0.001	0.70
Fibrose portal	0.13	0.06	0
periportal	0.25	0.02	0.10
Peripolese	0.51	0.39	0
Mottenfraßnekrosen	0.36	0.07	0
Brückenbildung	0.26	0.47	0.89
Entz.:Lymphozyten	0.13	0.008	0
Histiozyten	0.45	0.03	0.03
Plasmazellen	0.19	0.38	0.28
Lymphfollikel	0.36	0.51	0.45
Neutrophile	0.07	0.60	0.004
Eosinophile	0.07	0.59	0.14
Gallengang-Läsion	0.91	0.09	0.00
-Proliferation	0.95	0.03	0.10
PARENCHYM			
Zellpleomorphie	0.82	0.72	0.78
Kernpleomorphie	0.82	0.17	0.25
Nukleolenvergrößerung	0.86	0.25	0.31
eosinophile Veränderung	0.74	0.08	0
eosinophile Körper	0.05	0.79	0.00
lytische Nekrosen	0.34	0.62	0.00
Ballonierung	0.05	0.002	0.00
peribiliäre Basophilie	0.23	0.05	0
Zellverfettung	0.25	0.008	0.00
Cholestase	0.10	0.003	0.23
Siderose	0.24	0.09	0.78
SINUSOIDALE INFILTRATE			
Entz.:Lymphozyten	0.44	0.01	0.02
Histiozyten	0.00	0.24	0.03
Plasmazellen	0.36	0.50	0.50
Neutrophile	0.19	0.24	0.09
Eosinophile	0.77	0.33	0.20
Sternzell-Proliferation	0.13	0.24	0.06
-Siderose	0.91	0.06	0.23
Ceroidpigment-Makrophagen	0.09	0.88	0.00
Intrakanalikuläre Cholestase	0.36	0.00	0.03
Zentralvenensklerose	0.78	0.73	0.48

3.3.2. Signifikanzniveau der gefundenen morphologischen Unterschiede bei CPH-NANB / CPH-B / toxischer Hepatitis:

Morphologische Merkmale	Signifikanzniveau (p) CPH-NANB/CPH-B	morpholog. Merkmale CPH-NANB/Tox.H.
PORTALFELDER		
Verbreiterung	0.91	0.92
Fibrose portal	0.30	0.00
periportal	1	0.00
Peripolese	0.31	0.14
Mottenfraßnekrosen	1	1
Septenbildung	0.28	0.05
Entz.:Lymphozyten	0.84	0.00
Histiozyten	0.99	0.16
Plasmazellen	0.18	1
Lymphfollikel	0.18	0.007
Neutrophile	1	0.00
Eosinophile	0.29	0.64
Gallengang-Läsion	0.00	0.001
-Proliferation	0.02	0.64
PARENCHYM		
Zellpleomorphie	0.34	0.16
Kernpleomorphie	0.53	0.05
Nukleolenvergrößerung	0.12	0.005
eosinophile Veränderung	0.47	0.00
eosinophile Körper	0.28	0.30
lytische Nekrosen	0.04	0.39
Ballonierung	0.47	0.003
peribiliäre Basophilie	0.15	0.00
Zellverfettung	0.02	0.00
Cholestase	1	0.04
Siderose	0.31	0.41
SINUSOIDALE INFILTRATE		
Entz.:Lymphozyten	0.51	0.66
Histiozyten	0.54	0.24
Plasmazellen	1	1
Neutrophile	0.28	0.09
Eosinophile	0.28	0.98
Sternzell-Proliferation	0.03	0.49
-Siderose	0.87	0.08
Ceroidpigment-Makrophagen	1	1
Intrakanalikuläre Cholestase	1	0.04
Zentralvenensklerose	0.05	0.48

3.3.3. Signifikanzniveau der gefundenen morphologischen Unterschiede bei CAH-NANB / CAH-B / toxischer Hepatitis:

Morphologische Merkmale	Signifikanzniveau (p) CAH-NANB/CAH-B	morpholog. Merkmale CAH-NANB/Tox.H.
PORTALFELDER		
Verbreiterung	0.27	0.02
Fibrose portal	0.91	0.19
periportal	0.88	1
Peripolese	0.05	0
Mottenfraßnekrosen	0.71	0
Brückenbildung	0.58	0.00
Entz.:Lymphozyten	0.09	0
Histiozyten	0.27	0.007
Plasmazellen	0.003	1
Lymphfollikel	0.58	0.03
Neutrophile	0.58	0.006
Eosinophile	0.58	0.63
Gallengang-Läsion	0.27	0.002
-Proliferation	0.25	0.03
PARENCHYM		
Zellpleomorphie	0.05	0.91
Kernpleomorphie	0.05	0.35
Nukleolenvergrößerung	1	0.55
eosinophile Veränderung	0.20	0
eosinophile Körper	0.49	0.08
lytische Nekrosen	0.92	0.72
Ballonierung	0.77	0.07
peribiliäre Basophilie	0.04	0.001
Zellverfettung	0.02	0.03
Cholestase	1	0.08
Siderose	0.49	0.68
SINUSOIDALE INFILTRATE		
Entz.:Lymphozyten	0.001	0.32
Histiozyten	0.007	0.08
Plasmazellen	0.35	1
Neutrophile	1	0.05
Eosinophile	0.27	0.79
Sternzell-Proliferation	0.02	0.38
-Siderose	0.84	0.42
Ceroidpigment-Makrophagen	1	1
Intrakanalikuläre Cholestase	1	0.08
Zentralvenensklerose	0.58	0.82

3.4. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI AKUTER UND CHRONISCHER HEPATITIS NANB

Im folgenden Abschnitt wird eine Auswahl häufiger vorkommender oder wichtig erscheinender Befunde aufgezeigt. Aus Platzgründen muß eine Selektion erfolgen, da die Menge der erhobenen Einzelbefunde den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Die Darstellung beschränkt sich auf folgende Veränderungen:

1. Hepatozyten - endo.Retikulum:- Proliferation
 - Dilatation
 - Invagination
2. Hepatozyten - Zytosol:
 - Mikrotubuli
 - Lipideinlagerungen
 - lamelläre Körper
3. Hepatozyten - Mitochondrien:
 - Pleomorphie
 - Matrixdichte
 - Membrandilatation
 - Granuläre Inklusionen
 - Riesenmitochondrien
 - Kristalline Inklusionen
4. Hepatozyten - Kerne:
 - Pyknose
 - Membrandilatation
 - Chromatinveränderungen
 - Glykogeneinlagerung
 - granuläre parakristalline Inklusionen ("viruslike-particles")
5. Sinusoide:
 - Lymphozyten-Anlagerung an Hepatozyten ("close-contact")
 - Lipidspeicherung in Sternzellen
6. Intralobuläre Gallekanälchen:- Dilatation und Alteration

3.4.1. Veränderungen am endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen

Fast die Hälfte aller Fälle (41 %) mit akuter, knapp ein Drittel der Fälle mit chronisch-persistierender sowie über die Hälfte der Fälle mit chronisch-agressiver H-NANB zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte Proliferation des rauhen endoplasmatischen Retikulum (RER), meist in Verbindung mit einer unterschiedlich ausgeprägten Dilatation.

Bemerkenswert ist hierbei, daß diese Veränderungen häufiger bei den chronisch-agressiven Hepatitiden zu finden sind, innerhalb der einzelnen Gruppen jedoch am häufigsten bei den Patienten mit einer Posttransfusionshepatitis (Gruppe III) vorkommen.

3.4. Tab.1: Proliferation des rauhen endoplasmatischen Retikulum:

	Akute H - NANB	CPH - NANB	CAH - NANB
	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.
Gruppe I	3 / 12	3 / 9	3 / 7
Gruppe II (+TOX)	4 / 9	1 / 6	2 / 2
Gruppe III (PTH)	6 / 11	2 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	13 / 32 (= 41 %)	6 / 22 (= 27 %)	7 / 12 (= 58 %)

Das Maß der Dilatation zeigte beim RER alle Übergänge zwischen leichtem Auseinanderweichen der Lamellen bis zu schwerer zisternaler Dilatation, die zu einem cribriformen Bild des Zytoplasma führt und nur noch die Mitochondrien zwischen den dilatierten Lamellen erkennen läßt (s.3.4. Abb.1).

3.4. Tab.2: Vorkommen zystischer Dilatation des RER:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	2 / 12	3 / 9	4 / 7
Gruppe II (+TOX)	3 / 9	1 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	5 / 11	3 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	10 / 32 (= 31 %)	7 / 22 (= 32 %)	6 / 12 (= 50 %)

Das glatte endoplasmatische Retikulum (SER) zeigt meist eine dezentere Vesikulation mit Ausbildung zahlreicher kleiner Bläschen, die herdförmig im Zytoplasma angeordnet sind, gelegentlich auch den gesamten Zelleib erfassen (s. 3.3. Abb.2).

3.4. Tab.3: Proliferation des SER:

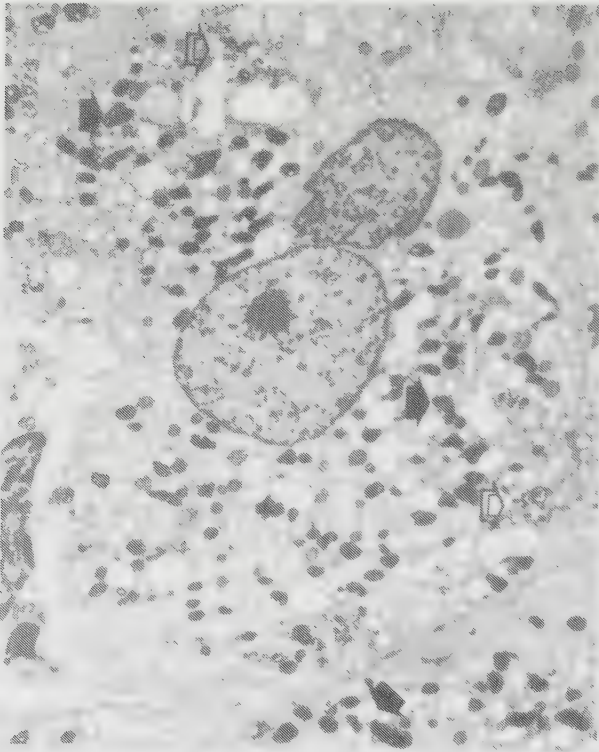
	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	4 / 12	4 / 9	2 / 7
Gruppe II (+TOX)	2 / 9	2 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	9 / 11	4 / 7	3 / 3
Gesamt I-III	15 / 32 (= 47 %)	10 / 22 (= 45 %)	5 / 12 (= 42 %)

Diese Vesikulation des ER ist deutlicher in Hepatozyten nachweisbar, die lichtmikroskopisch eosinophile Zytoplasmaveränderungen mit Verdichtung der Zellsubstanz und Kernpyknosen aufweisen.

3.4. Tab.4: Zystische Dilatation des SER:

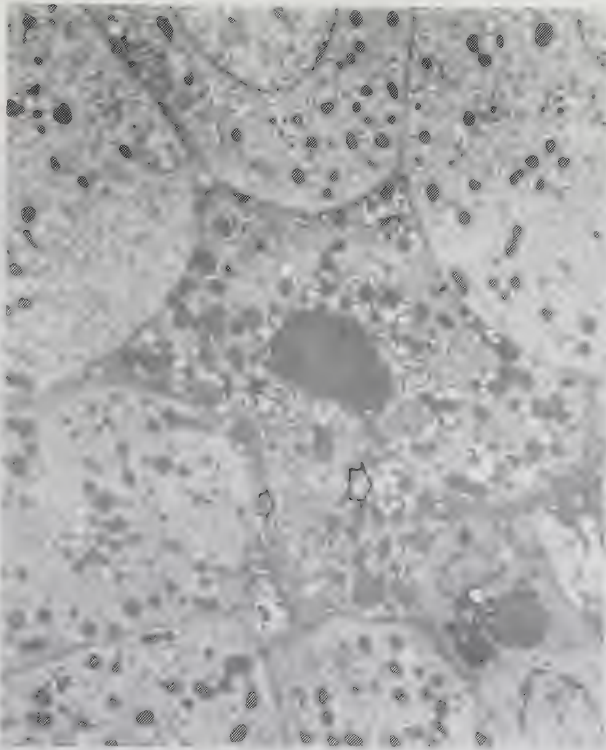
	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	4 / 12	4 / 9	3 / 7
Gruppe II (+TOX)	2 / 9	2 / 6	2 / 2
Gruppe III (PTH)	8 / 11	4 / 7	3 / 3
Gesamt I-III	14 / 32 (= 44 %)	10 / 22 (= 45 %)	6 / 12 (= 50 %)

Eine weitere Veränderung, die oft in Verbindung mit der zystischen Dilatation auftritt, ist die Invagination der Membranen benachbarter Zisternen, teilweise mit Ausbildung lamellärer oder blasiger Strukturen (s.3.4. Abb.4).



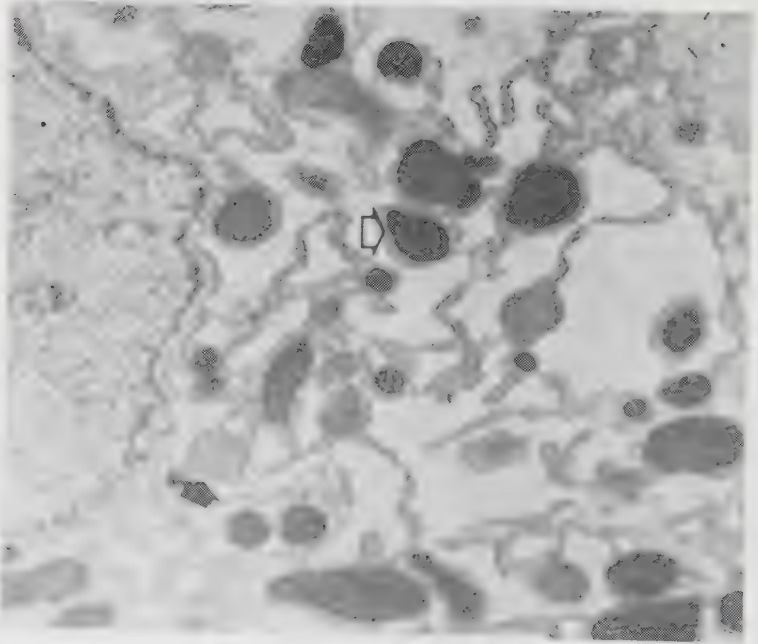
3.4. Abb.1: Zystische Dilatation des glatten und rauhen endoplasmatischen Retikulum einer "normalen", lichtmikroskopisch hydropisch geschwollenen Leberzelle. Die Mitochondrien zeigen vermehrte Polymorphie und Matrixverdichtung (). Am Gallepol kommt es zu vermehrter Lipofuszinablagerung ().

(D 178/80, 38-j. m, akute H-NANB, Vergr. 4000x)

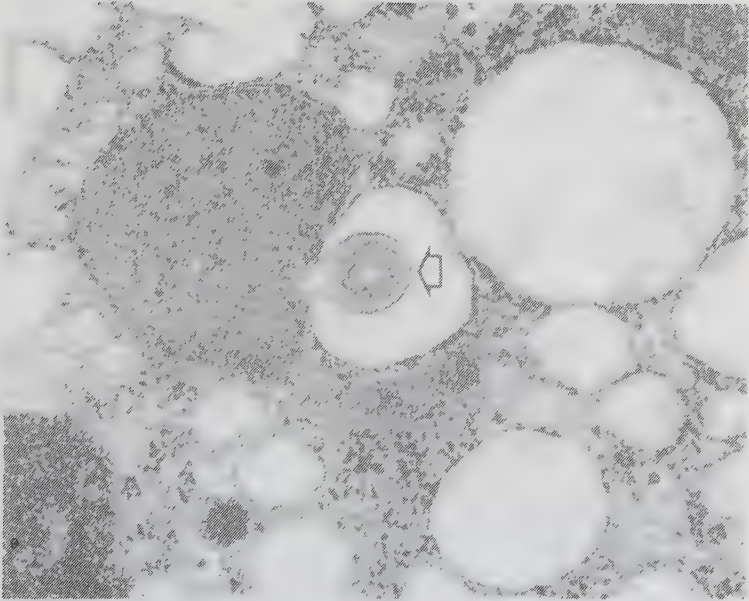


3.4. Abb. 2: Leberzelle mit 'eosinophiler Degeneration' mit Kernpyknose und vesikulärer Transformation () des glatten und rauen endoplasmatischen Retikulum

(D 137/82, 48-j.m, CAH-NANB-PTH, Vergr. 4500x)



3.4. Abb. 3: Hochgradige Dilatation des RER mit nur noch stegförmigen Zytoplasmaarealen (sog. Fingerabdruckmuster) mit kondensierten Mitochondrien () und einzelnen Lysosomen ().
(D 284/80, 58-j.m, akute H-NANB-PTH, Vergr. 11.000x)



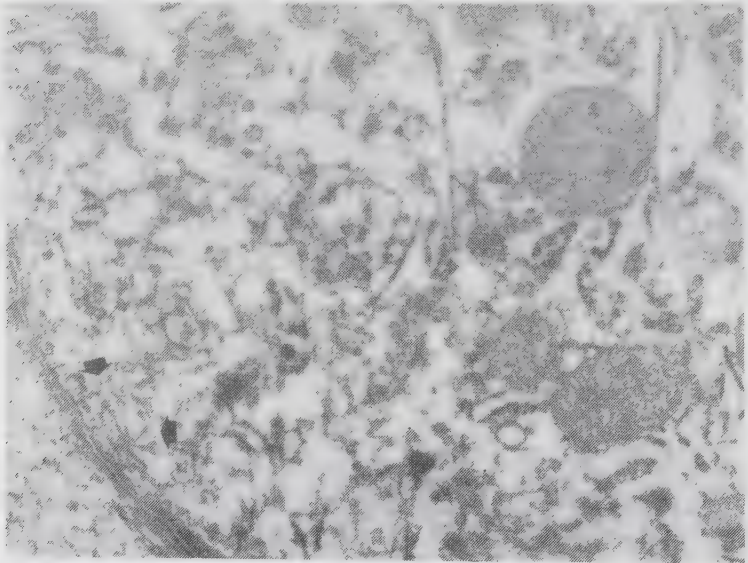
3.4. Abb. 4: Leberzelle mit zystischer Dilatation des ER und Invagination von ER-Membrananteilen () in Nachbarschaft eines Lysosomen. (D 227/82, 57-j.w, akute H-NANB, Vergr. 75.600x)

3.4.2. Seltene Einzelbefunde im Leberzellzytoplasma (Zytosol)

In 4 Fällen, davon 2 mit bekannter Posttransfusionshepatitis, kam es zu kleinherdigen Ablagerungen freier Ribosomen im Zusammenhang mit der zystischen Dilatation des ER.

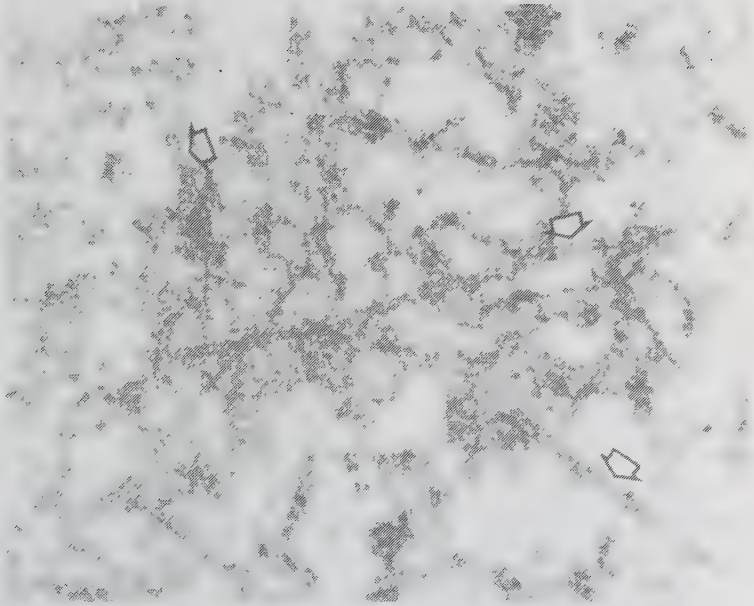
In einigen Fällen konnten im Zytoplasma von Hepatozyten einzeln oder in Gruppen liegende, unterschiedlich lange **Mikrotubuli** von etwa 24 nm Durchmesser gefunden werden. Diese Tubuli waren besonders in der Nähe der Zellmembran anzutreffen (Abb.5 - 6).

Bei einem Patienten mit akuter sporadischer H-NANB fanden sich in mehreren Leberzellen mikro-tubulo-retikuläre Komplexe (Abb. 7 a/b), bestehend aus undulierenden oder paarweise gelagerten membranösen Lamellen (mittlerer Tubulusdurchmesser 22 - 26 nm).

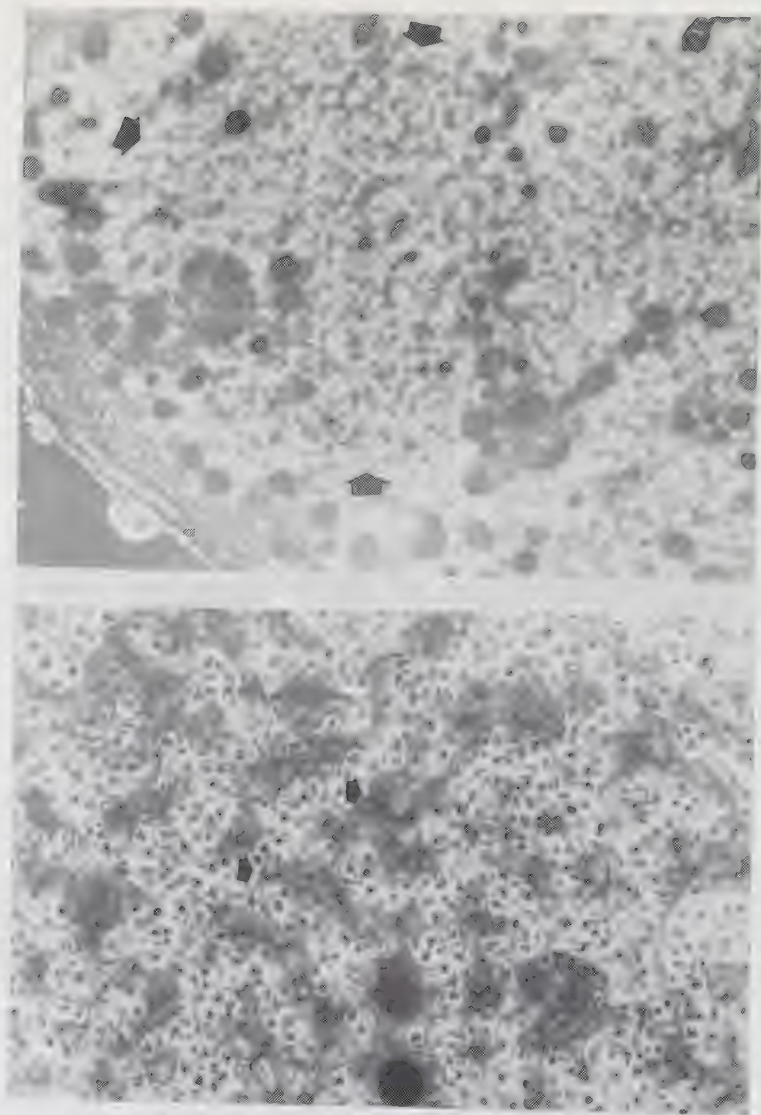


3.4. Abb. 5: Mikrotubuläre Inklusionen im Zytoplasma von Leberzellen mit Verdichtung in Zellmembrannähe().

(D 626/82; 36-j.m, CAH-NANB, Vergr. 26.250x)



3.4. Abb. 6: Mikrotubuli im Leberzellzytoplasma mit stellenweise sichtbarer Periodizität der Hüllstruktur ().
(wie Abb.5, Vergr. 100.000x)



3.4. Abb. 7 a/b: Ausbildung mikro-tubulo-retikulärer Komplexe () von unterschiedlichem Durchmesser im Leberzellzytoplasma (D 40/83, 38-j.m, akute H-NANB, Vergr. a: 7.280x; b: 28.750x)

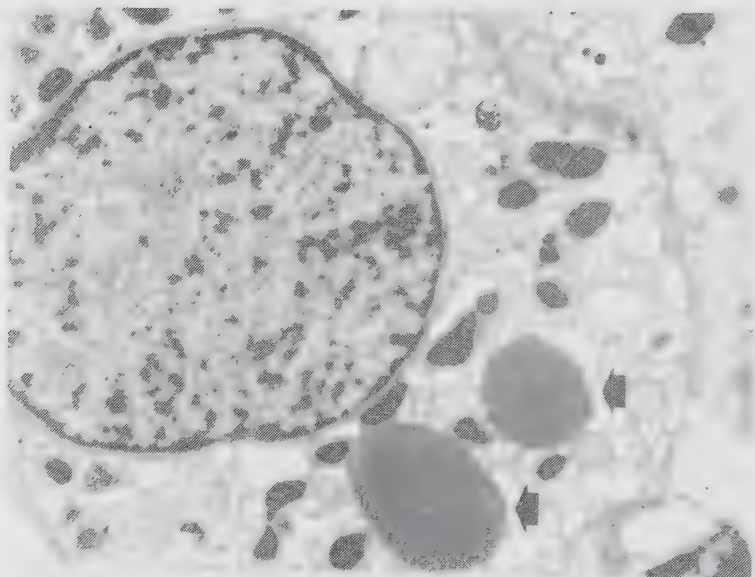
Einlagerungen von **Lipidtropfen** waren häufig in den Hepatozyten bei allen Formen der H-NANB, insbesondere aber bei akuter H-NANB nachweisbar.

Die prozentual höchste Rate weisen hierbei die Fälle mit bekannter PTH-NANB auf.

Der Grad der Fetteinlagerung erscheint höher als bei lichtmikroskopischer Untersuchung der gleichen Fälle. Der Grund ist in der subtileren Technik der Elektronenmikroskopie zu sehen, die selbst kleinste Fetttröpfchen zur Darstellung bringt.

3.4. Tab.5: Anteil der Hepatozyten mit Lipideinlagerungen im Zytoplasma

	Akute H - NANB	CPH - NANB	CAH - NANB
	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.
Gruppe I	9 / 12	2 / 9	3 / 7
Gruppe II (+TOX)	4 / 9	3 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	9 / 11	5 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	22 / 32 (= 69 %)	10 / 22 (= 45 %)	6 / 12 (= 50 %)



3.4. Abb.8: Mittelgroße Lipidtropfen im Zytoplasma einer Leberzelle (). Die Mitochondrien zeigen wieder vermehrte Polymorphie und Matrixverdichtung.

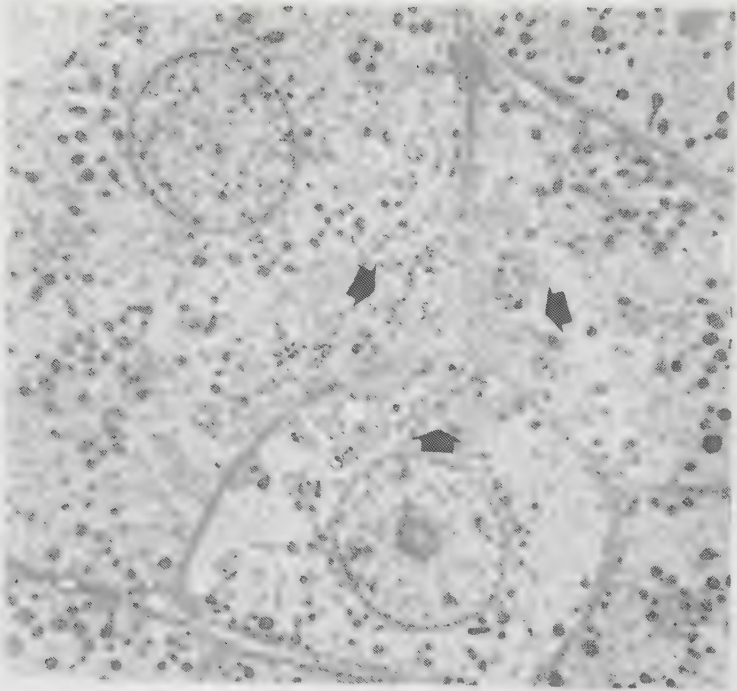
(D 178/80, 38-j.m, akute H-NANB-PTH, Vergr. 13.860x)

In der Nähe des Gallepoles der Hepatozyten findet man in etwa der Hälfte der Fälle vermehrte Ansammlungen von Lipofuszin und lamellärer Körper unterschiedlicher Größe. Diese Einlagerungen entsprechen der lichtmikroskopisch sowohl im Paraffinschnitt als auch im Semidünnschnitt nachweisbaren peribiliären Zytoplasmabasophilie.

Am häufigsten treten diese Veränderungen bei den akuten NANB-Hepatitiden nach Transfusion (PTH) auf.

3.4. Tab.6: Vermehrtes Auftreten von Lipofuszin sowie lamellärer Körper

	Akute H - NANB	CPH - NANB	CAH - NANB
	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.
Gruppe I	7 / 12	1 / 9	2 / 7
Gruppe II (+TOX)	4 / 9	3 / 6	2 / 2
Gruppe III (PTH)	8 / 11	4 / 7	3 / 3
Gesamt I-III	19 / 32 (= 59 %)	8 / 22 (= 36 %)	7 / 12 (= 58 %)



3.4. Abb. 9: Lamelläre Körper in der Nähe des Gallepols () der Leberzellen
(D 101/82, 62-j.w, CAH-NANB-PTH, Vergr. 4.500x)

3.4.3. Befunde an den Mitochondrien der Leberzellen

Die Mitochondrien der Leberzellen zeigen abhängig vom Grad der Leberzellalteration Veränderungen der Form, der Dichte, der Anordnung, Größe und des Erhaltungszustandes der Cristae sowie verschiedene Inklusionen. Da die Bearbeitung des Lebergewebes (s. S. 39) nach der Entnahme für alle Proben in gleicher Weise vorgenommen wurde, ist nicht zu erwarten, daß innerhalb unseres Materials unterschiedliche artefizielle Veränderungen auftreten.

Fast die Hälfte der Fälle mit akuter und CPH-NANB sowie zwei Drittel der Fälle mit CAH-NANB zeigten eine auffallende Zunahme der Pleomorphie der Mitochondrien mit starker Größenvarianz, halbmondähnlichen Figuren und Ausbildung sog. Ringmitochondrien.

3.4. Tab.7: Zunahme der Mitochondrienpleomorphie:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	5 / 12	3 / 9	5 / 7
Gruppe II (+TOX)	5 / 9	2 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	5 / 11	4 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	15 / 32 (= 47 %)	9 / 22 (= 41 %)	8 / 12 (= 67 %)

Die vermehrte **Pleomorphie der Mitochondrien** tritt meist, jedoch nicht immer, mit einer **Verdichtung der Matrix** kombiniert auf. Allerdings liegt hier der Schwerpunkt bei den chronischen H-NANB, während bei den akuten Fällen die Verdichtungen nur bei einem Drittel der Fälle vorkommen.

3.4. Tab.8: Zunahme der Matrixdichte:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	2 / 12	4 / 9	3 / 7
Gruppe II (+TOX)	4 / 9	2 / 6	2 / 2
Gruppe III (PTH)	4 / 11	4 / 7	3 / 3
Gesamt I-III	11 / 32 (= 34 %)	10 / 22 (= 45 %)	8 / 12 (= 67 %)

Viele der pleomorphen und verdichteten Mitochondrien zeigen in der Matrix häufiger elektronendichte **Matrixgranula**, die auch bei stärkerer Vergrößerung keine Infrastruktur erkennen lassen. Sie besitzen einen mittleren Durchmesser von 50 nm.

3.4. Tab.9: Vermehrung von Matrixgranula:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	4 / 12	- / 9	1 / 7
Gruppe II (+TOX)	3 / 9	1 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	9 / 11	4 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	16 / 32 (= 50 %)	5 / 22 (= 23 %)	4 / 12 (= 33 %)

Ein Teil der so alterierten Mitochondrien, insbesondere bei den chronischen H-NANB zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte **Dilatation der Cristae**, teilweise bis hin zu kleinzystischer Transformation.

3.4. Tab.10: Zystische Dilatation der Cristae:

	Akute H - NANB	CPH - NANB	CAH - NANB
	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.	n-pos./ n-ges.
Gruppe I	1 / 12	2 / 9	3 / 7
Gruppe II (+TOX)	1 / 9	2 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	2 / 11	3 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	4 / 32 (= 13 %)	7 / 22 (= 32 %)	5 / 12 (= 42 %)

Ein nicht so häufig zu findender Befund ist die Ausbildung von **Megamitochondrien**, deren Durchmesser und insbesondere Länge die normalen Mitochondrien um ein Mehrfaches übertreffen kann.

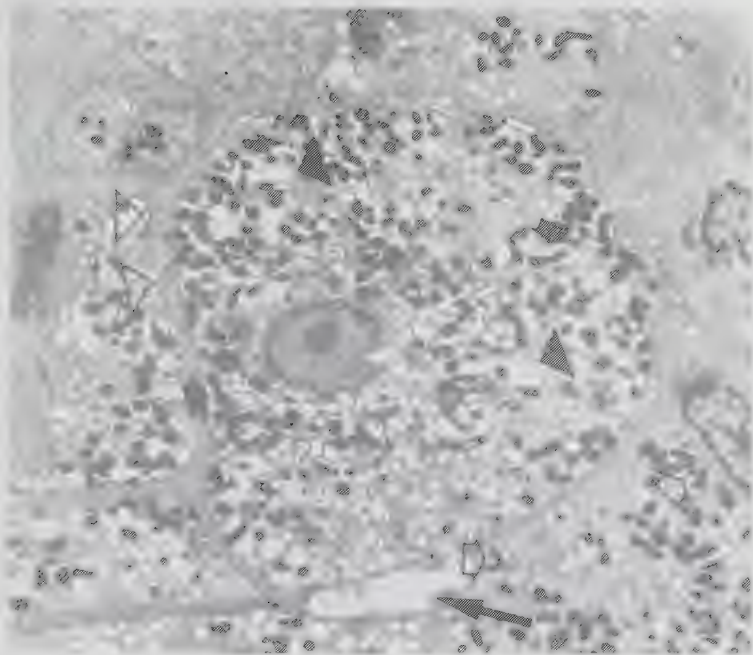
3.4. Tab.11: Vorkommen von Megamitochondrien:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	2 / 12	- / 9	- / 7
Gruppe II (+TOX)	1 / 9	2 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	- / 11	4 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	3 / 32 (= 9 %)	6 / 22 (= 27 %)	3 / 12 (= 25 %)

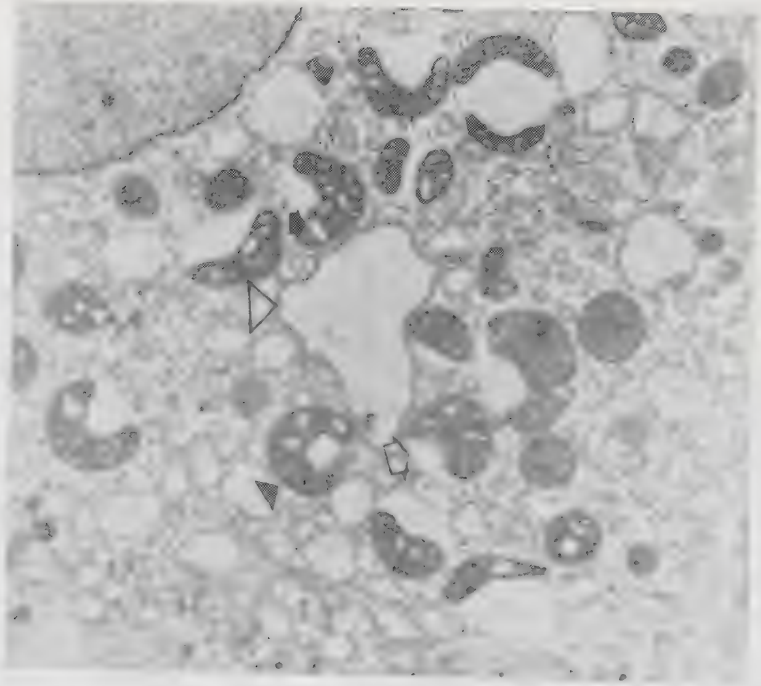
In einem Teil dieser Megamitochondrien fanden sich **Kristalle** unterschiedlicher Form. Je nach Schnittrichtung kann man Sternfiguren, parallel liegende stabartige Inklusionen und angedeutet tubuläre Strukturen erkennen.

3.4. Tab.12: Kristalline Matrixinklusionen:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	3 / 12	- / 9	- / 7
Gruppe II (+TOX)	1 / 9	2 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	- / 11	2 / 7	1 / 3
Gesamt I-III	4 / 32 (= 13 %)	4 / 22 (= 18 %)	2 / 12 (= 17 %)

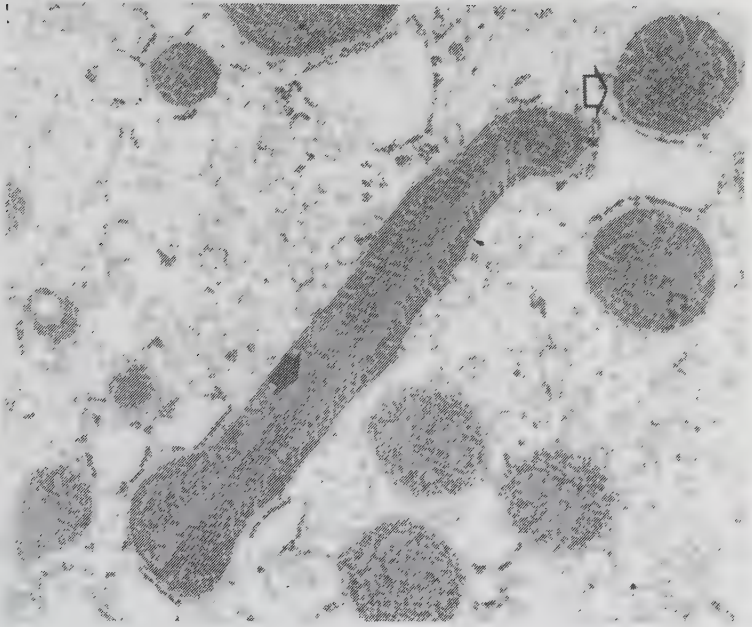


3.4. Abb.10: Vermehrte Mitochondrienpleomorphie mit taillenartigen Einschnürungen (◆), zipfligen Ausziehungen (◇) und U-förmigen Verbiegungen. Die meisten Mitochondrien zeigen vermehrte Matrxidichte. Das ER ist zystisch dilatiert (◆). Die Grenzzone zur Nachbarzelle zeigt Sinusbildung (◇) mit dilatierten Gallekanälchen (↔).
(D 284/80, 58-j.m, akute H-NANB-PTH, Vergr. 5.000x)



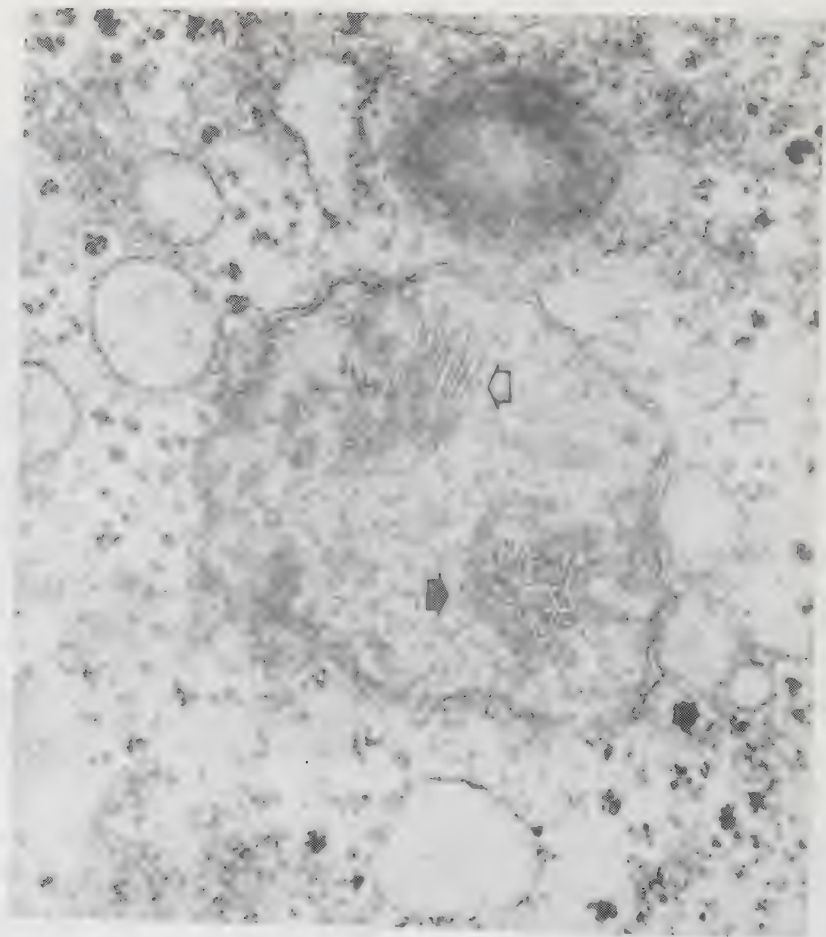
3.4. Abb.11: Zystische Dilatation der Cristae mitochondriales () und der äußeren Mitochondrienmembran (), kombiniert mit vermehrter Matrixdichte, granulären Inklusionen () und zystischer Dilatation des ER ().

(D 101/82, -62-j.w, CAH-NANB-PTH, Vergr. 17.000x)



3.4. Abb.12: Megamitochondrion mit longitudinalen kristallinen Inklusionen (). In anderen Mitochondrien Verkürzungen und angedeutete Ringbildungen der Cristae ().

(D 137/82, 48-j.m, CAH-NANB-PTH, Vergr. 28.750x)



3.4. Abb.13: Kristalline Mitochondrieninklusionen, im Transversalschnitt als Stern imponierend (◆). Daneben longitudinal getroffene Kristalle (◇).

(D 289/80, 70-j.w, CPH-NANB-PTH, Vergr. 60.000x)

3.4.4. Befunde an den Leberzell - Kernen

Kernpyknosen mit Verdichtung des Chromatins, Verkleinerung der Kerne, meist gemeinsam mit mikrovesikulärer Dilatation der Kernmembran, waren in der Regel bei einzeln liegenden Hepatozyten, die auch entsprechende Veränderungen im Zytoplasma ("eosinophile Zytoplasmaveränderung") zeigten, nachweisbar. Sie traten bei der Hälfte der Fälle mit "normaler" akuter H-NANB, jedoch nur relativ selten bei den Fällen mit toxischer Komponente und bei PTH-NANB auf.

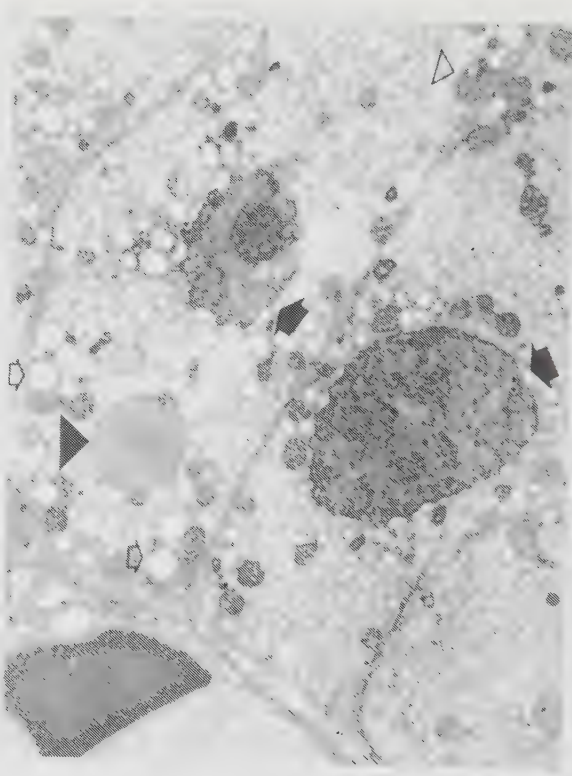
3.4. Tab.13: Kernpyknosen mit zystischer Dilatation der Kernmembran:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	6 / 12	- / 9	2 / 7
Gruppe II (+TOX)	2 / 9	1 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	2 / 11	2 / 7	- / 3
Gesamt I-III	10 / 32 (= 31 %)	3 / 22 (= 14 %)	2 / 12 (= 17 %)

Das Kernchromatin zeigte in Analogie dazu eine vermehrte Kondensation, häufig sind Peri- und Interchromatingranula nachweisbar.

3.4. Tab.14: Kondensation des Chromatins:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	4 / 12	1 / 9	1 / 7
Gruppe II (+TOX)	4 / 9	- / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	4 / 11	1 / 7	- / 3
Gesamt I-III	12 / 32 (= 38 %)	2 / 22 (= 9 %)	1 / 12 (= 8 %)



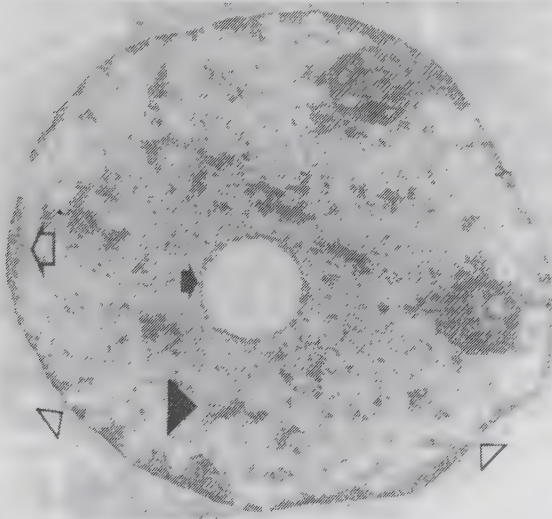
3.4. Abb.14: Mäßiggradig ausgeprägte Kernpyknosen mit Dilatation der Kernmembran () und vermehrter Chromatindichte. Im Zytoplasma findet man eine vesikuläre Dilatation des ER (), einzelne Lipidtropfen sind nachweisbar (). Die Mitochondrien zeigen vermehrte Polymorphie und Dilatation der Cristae (), jedoch keine wesentliche Matrixverdichtung.

(D 59/83, 40-j.m, CPH-NANB, Vergr. 6.930x)

Kernglykogen ist elektronenmikroskopisch in Hepatozyten bei der H-NANB insgesamt nur selten nachweisbar.

3.4. Tab.15: Einlagerung von Glykogen:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	- / 12	2 / 9	- / 7
Gruppe II (+TOX)	2 / 9	1 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	1 / 11	- / 7	1 / 3
Gesamt I-III	2 / 32 (= 6 %)	3 / 22 (= 14 %)	1 / 12 (= 8 %)



3.4. Abb.15: Leberzellkern mit Glykogeneinschluß (). Das Kernchromatin zeigt vermehrte Margination () und zahlreiche Perichromatingranula (). Die Kernmembran ist unauffällig, zahlreiche Kernporen sind getroffen ().

(D 630/80, 28-j.w, CPH-NANB(+Tox.), Vergr. 20.000x)

Parakristalline Kerneinschlüsse ("viruslike particles"):

Eine besondere Form von Kerninklusionen stellen Gruppen von teils granulären, teils länglichen Partikeln dar, die auffallenderweise meist in parakristalliner Anordnung, d.h. mit relativ gleichbleibenden Abständen zueinander, in den Leberzellkernen nachweisbar sind. Sie entsprechen den sog. **H-changes**, die in Leberzellkernen von Schimpansen, die mit NANB-Agens infiziert wurden, in der akuten Krankheitsphase von SHIMIZU et al. erstmals 1979 beschrieben wurden. Ihr Durchmesser beträgt im Mittel 27 - 28 nm. Sie sind auch bei hoher Vergrößerung in sich homogen.

Fast ein Drittel der Fälle mit akuter H-NANB zeigte bei unserer Untersuchung diese Inklusionen. Dabei findet man sie anteilmäßig häufiger bei den PTH-NANB.

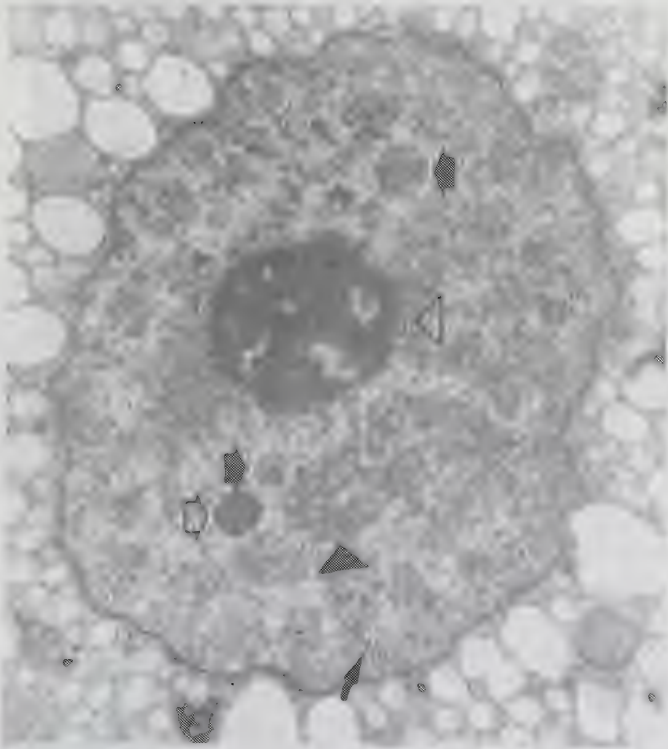
Nur wenige Patienten mit chronischer H-NANB zeigten diese Veränderungen, hier waren Patienten der Gruppe I und III betroffen, während sie bei Patienten der Gruppe II nicht nachweisbar waren.

Diese Einschlüsse waren nur in den Leberzellkernen nachweisbar, in den Kernen anderer Zellen (Sternzellen, Fibroblasten, Lymphozyten, Makrophagen) konnten keine derartigen Einschlüsse gefunden werden.

Untersuchungen mit dem Goniometer (s.Abb.18) zeigen, daß es sich nicht nur um einzelne Partikel handelt, sondern daß zumindest einige der Teilchen Querschnitte tubulärer Formationen darstellen.

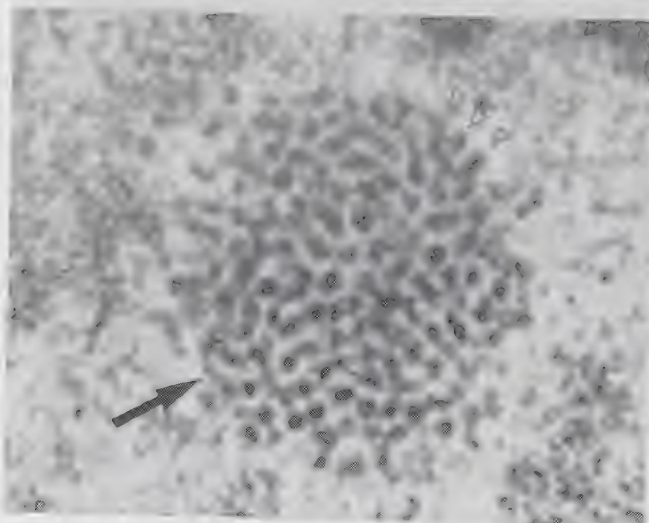
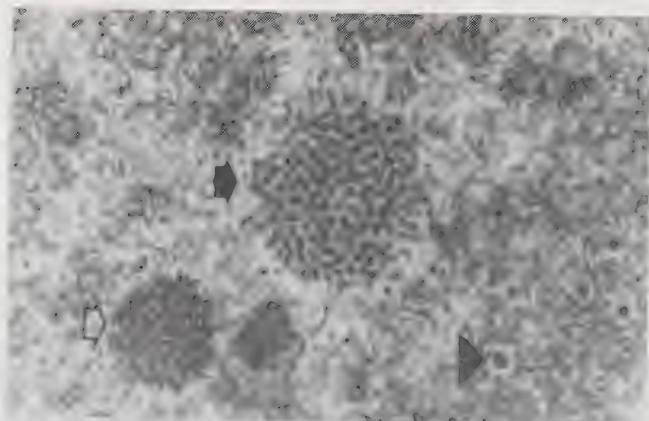
3.4. Tab.16: Häufigkeit parakristalliner Kerneinschlüsse:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	2 / 12	1 / 9	2 / 7
Gruppe II (+TOX)	2 / 9	- / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	5 / 11	2 / 7	1 / 3
Gesamt I-III	9 / 32 (= 28 %)	3 / 22 (= 14 %)	3 / 12 (= 25 %)



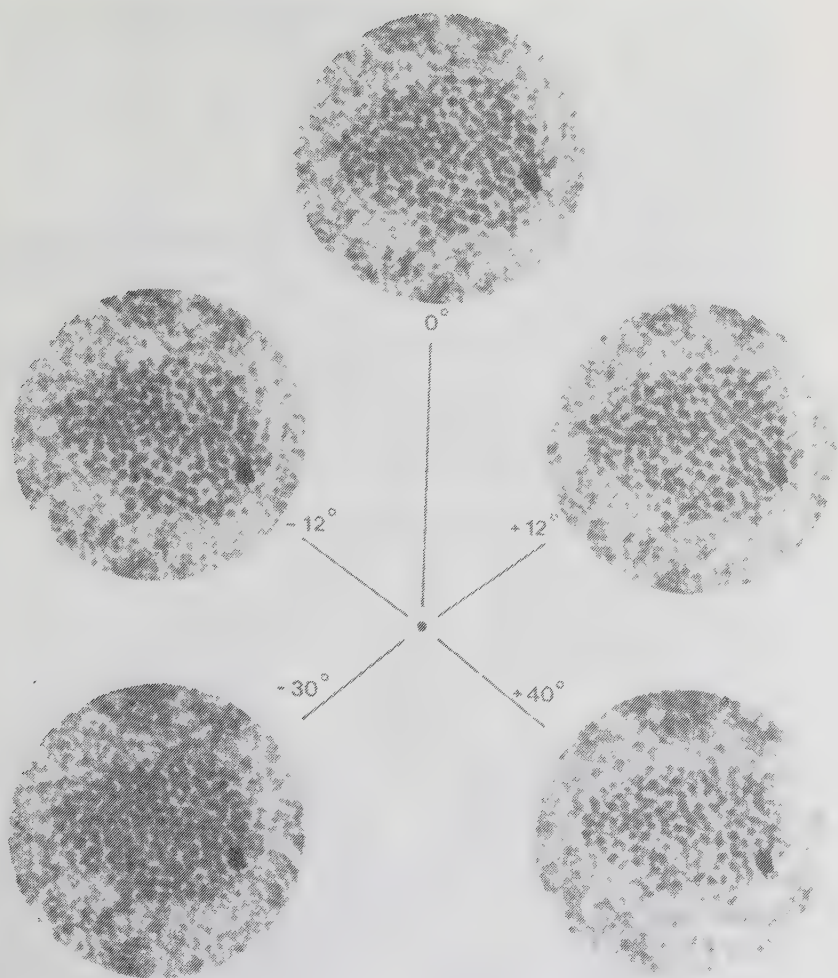
3.4. Abb.16: Hepatozytenkern mit parakristallinen Inklusionen (◆), die sich in Anordnung und Größe (25 - 28 nm) deutlich von Chromatinverdichtungen (◇), von Interchromatinhäufen (▶), vom Nukleolus (▷) und von Perichromatingranula (→) unterscheiden.

(D 318/82, 30-j.m, akute H-NANB-PTH, Vergr. 20.000x)



3.4. Abb. 17 n/a: Gleicher Leberzellkern wie Abb. 16 in stärkerer Vergrößerung mit einer Gruppe parakristallin liegender Partikel ($\blacksquare$), Chromatinsammlungen ($\square$), Perichromatingranula ($\blacktriangleright$) und Interchromatin. Deutlich sieht man den relativ gleichmäßigen Abstand der Partikel untereinander ($\triangleright$), mehrfach hat man auch angedeutet tubuläre Formationen ($\Rightarrow$), die benachbarte Teilchen miteinander verbinden.

(gleicher Pat. wie Abb. 16, Vergr. a = 50.000x b = 160.000x)



3.4. Abb.18: Parakristalline Kerneinschlüsse bei Betrachtung in unterschiedlichen Kippwinkeln (Goniometer) der Präparate: Man sieht, daß ursprünglich getrennt liegende Partikel bei bestimmten Winkeln auch Verbindungsbrücken () aufweisen.

(gleicher Pat. wie Abb. 16, Vergr. 50.000x)

3.4.5. Befunde an den Lebersinusoiden

Sinuslymphozyten:

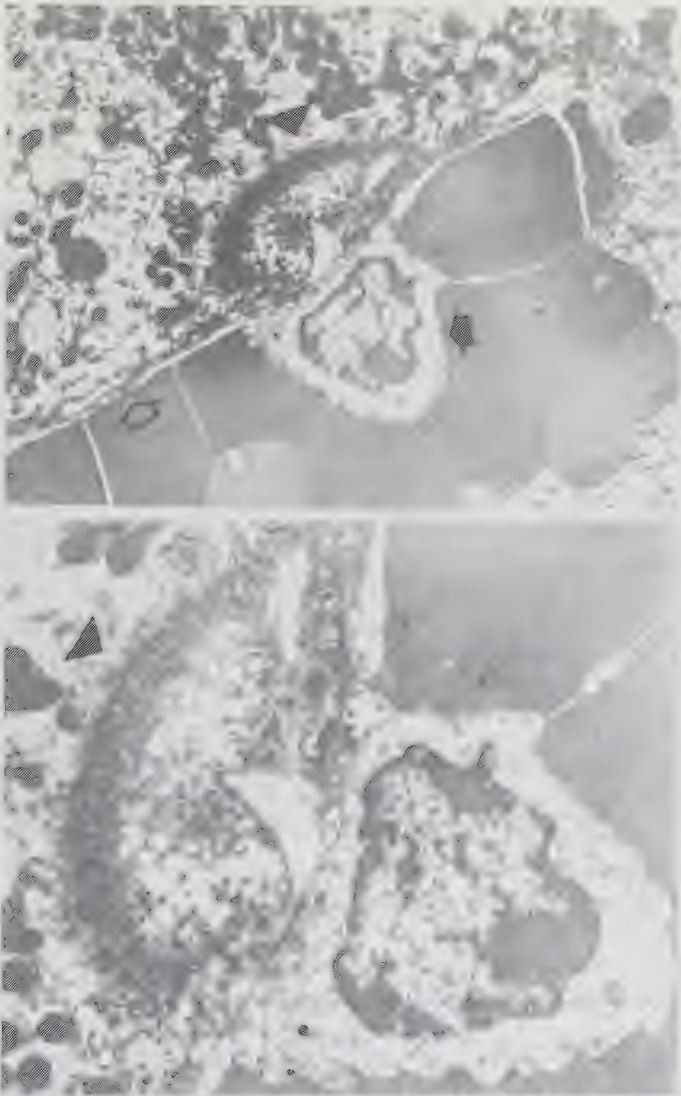
Die enge Anlagerung ("close-contact") von Lymphozyten an die Leberzellmembran ist offenbar Ausdruck einer immunologischen Interaktion zwischen diesen Zellen.

Bei der akuten und bei der CAH-NANB findet man in fast der Hälfte der Fälle eine solche Anlagerung von Lymphozyten an die Leberzellmembran. Dabei kann man umschriebene Unschärfbereiche der Hepatozytenmembran im Anlagerungsbereich beobachten.

In einem Fall fanden sich mikrotubuläre Komplexe, halbkreisförmig im Leberzellzytoplasma um die Anlagerungsstelle liegend (Abb. 20).

3.4. Tab.17: Häufigkeit von "close - contact"- Lymphozyten:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	3 / 12	3 / 9	1 / 7
Gruppe II (+TOX)	5 / 9	1 / 6	2 / 2
Gruppe III (PTH)	8 / 11	2 / 7	2 / 3
Gesamt I-III	16 / 32 (= 50 %)	5 / 22 (= 23 %)	5 / 12 (= 42 %)



3.4. Abb.20 a/b: Lymphozyt () in engem Kontakt ("close contact") zu einem Hepatozyten (). Die Anlagerungsstelle wird halbkreisförmig von mikrotubulären Intrazellulären Aggregaten umgeben ().
( 178/82, 38-j., akute H-NANB-PH, Vergr. a = 5.000x b = 11.340x)

Fetteinlagerung in Kupffer'schen Sternzellen:

Eine Verfettung Kupffer'scher Sternzellen war insgesamt nicht häufig nachweisbar, bei der akuten und CAH-NANB aber häufiger als bei der CPH-NANB.

3.4. Tab.18: Häufigkeit von Lipidtropfen in Sternzellen:

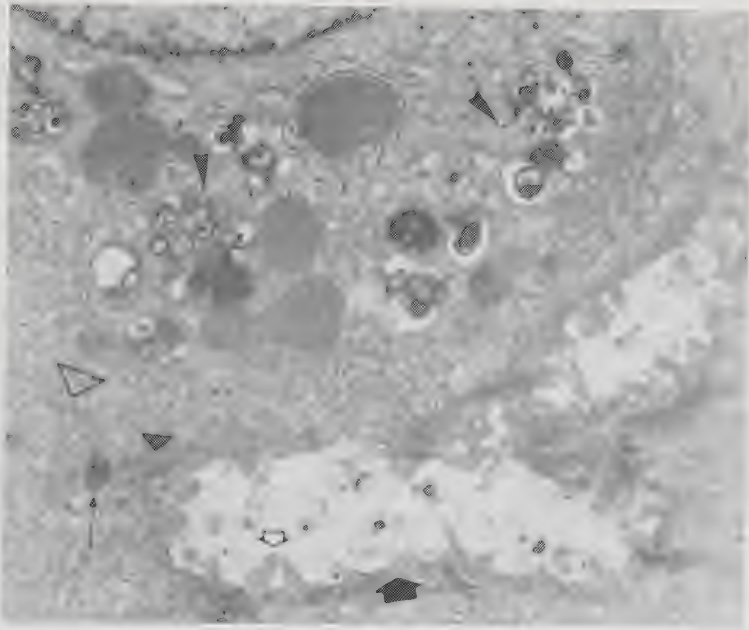
	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	4 / 12	- / 9	1 / 7
Gruppe II (+TOX)	1 / 9	1 / 6	- / 2
Gruppe III (PTH)	- / 11	1 / 7	1 / 3
Gesamt I-III	5 / 32 (= 16 %)	2 / 22 (= 9 %)	2 / 12 (= 17 %)

3.4.6. Dilatation der Gallekanälchen:

Bei Alterationen der Hepatozyten kommt es an den Gallekanälchen zu einer Dilatation des Lumens, Verminderung und Verkürzung der Mikrovilli und zur Lösung der desmosomalen Junctionen mit Ausbildung sinusartiger, schmaler Hohlräume und Bildung direkter kurzschlußartiger Verbindungen zwischen Gallekanälchen und Sinusoiden.

3.4. Tab.19: Vorkommen dilatierter Gallekanälchen:

	Akute H - NANB n-pos./ n-ges.	CPH - NANB n-pos./ n-ges.	CAH - NANB n-pos./ n-ges.
Gruppe I	2 / 12	- / 9	- / 7
Gruppe II (+TOX)	5 / 9	1 / 6	1 / 2
Gruppe III (PTH)	5 / 11	3 / 7	3 / 3
Gesamt I-III	12 / 32 (= 38 %)	4 / 22 (= 18 %)	4 / 12 (= 25 %)



3.4. Abb.22: Intralobuläres Gallekanälchen mit Lumendilatation (◊), Verkürzung und Verdickung der Mikrovilli (◊) und Lösung der desmosomalen Verbindungen (▶). Links ein regulär erhaltenes Kanälchen (◀) mit intakten desmosomalen Haftplatten (→). Im Zytoplasma des Hepatozyten vermehrte Ablagerung von lamellären Körpern (▶) als Ausdruck einer Cholestase.

(D 37/82, 60-j.w., CAH-NANB, Vergr. 20.000x)

3.5. SYNOPSIS WESENTLICHER KLINISCHER UND MORPHOLOGISCHER BEFUNDE

Im folgenden Abschnitt sind alle untersuchten Patienten mit akuter und chronischer H-NANB nach dem jeweiligen Alter geordnet aufgelistet. Diese Anordnung ermöglicht eine Zuordnung und Korrelation einzelner Befunde untereinander sowie auf die jeweiligen Patienten bezogen.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	EI - MI	Ätiologie*	KLINIK										HISTOPATHOLOGIE (Grad 1-3)										EL - MI		S		
					Inkub. (Wo)	GPT (U/l)	Auto-AK	Bilirubin	PMNkrosen	Bridging	Lymphozyt	Histiozyt	Neutrophil	Eosinophil	Plasmazell	Gall-G-Ait	Pleomorphie	eos.Degen.	eos.body	Nekrosen	Fett	Basophilie	Balloinier.	Histiozyt	Neutrophil	Sternzell.		Venensklerr	ER-Dilatat
1.	17	m	+	II	249	1,2	2	0	2	2	0	1	0	2	2	2	1	2	0	1	1	2	0	0	-	+	+		23
2.	20	m		II	44	0,8	1	0	2	2	1	1	0	2	1	2	0	1	1	1	1	0	1	1				18	
3.	20	m		II	272	1,8	2	0	1	3	0	1	0	1	2	2	0	2	0	1	1	1	2	2				22	
4.	21	m	+	I	55	0,7	0	0	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	0	1	1	2	1	0	+	-	-	20	
5.	22	w	+	I	52	0,9	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	0	2	0	1	1	2	1	2	+	+	+	20	
6.	23	w	+	II	241	6,5	2	2	2	2	2	2	0	2	1	2	0	0	0	0	1	1	2	1	+	+		22	
7.	23	m		I	230	2,3	2	1	2	2	1	1	0	3	2	2	2	2	0	1	1	2	0	0				27	
8.	23	m		I	110	1,4	1	0	2	2	1	1	0	3	2	2	2	2	0	1	1	2	1	2				24	
9.	24	m		II	114	0,6	0	0	2	3	0	0	0	1	2	1	2	2	0	1	1	2	1	2				20	
10.	25	m	+	II	343	1,5	1	0	2	2	1	2	0	1	2	3	2	2	0	1	1	3	1	2	+	-	-	26	
11.	25	w	+	II	420	1,7	1	3	3	2	1	1	0	3	2	2	2	1	2	0	1	2	2	0	+	-	-	32	
12.	26	w		III	4	300	7,7	3	2	3	3	1	0	3	3	3	2	2	0	2	2	2	2	0	-		CPH	35	
13.	27	m		III	6	498	2,7	2	0	1	2	1	1	0	2	2	2	0	2	0	1	1	2	1		+		19	
14.	28	m	+	I	244	5,6	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	+	+		34	
15.	28	m		I	368	1,6	3	3	3	2	2	1	2	3	2	3	1	2	0	2	2	2	2	2				40	
16.	30	m		I	873	1,5	1	0	2	2	2	1	0	2	2	2	2	1	0	2	2	2	2	1	+	+		22	
17.	30	m	+	I	133	0,9	1	0	2	2	2	2	1	2	2	2	0	1	0	2	0	2	1	2	+	+		24	
18.	32	w		I	155	1,2	2	1	2	3	1	2	0	2	3	2	1	3	2	1	1	2	1	3		+	CAH	32	
19.	32	m		II	210	0,9	2	1	2	3	2	1	0	2	2	2	2	1	2	0	2	1	2	0			CPH	27	
20.	35	w	+	I	353	2,4	1	2	1	1	2	1	0	2	2	2	3	0	1	2	2	1	2	2	+	+		29	
21.	35	m	+	I	207	1,4	2	1	2	2	1	1	0	2	2	2	2	1	2	0	1	2	2	2	+	+		26	
22.	36	w	+	I	331	0,6	1	0	2	2	1	1	0	2	2	2	2	0	1	1	1	1	2	0		+		24	
23.	38	w	+	I	60	0,6	2	1	2	2	0	1	0	2	2	2	2	1	0	1	1	1	2	0		+	+	21	
24.	38	w	+	I	181	0,9	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2	2	0	1	0	1	1	1	0		+	+	12	
25.	38	m	+	III	4	0,6	2	0	2	1	1	1	0	0	2	2	2	0	2	0	2	3	1	3		+	+	+	26

SYNOPSIS WESENTLICHER KLINISCHER UND MORPHOLOGISCHER BEFUNDE: AKUTE H-NABD (Fortsetzung)																											
KLINIK			HISTOPATHOLOGIE (Grad 1 - 3)															EI - MI									
Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Aetiologie*	Inkub. (Wo)	GPT (U/l)	Auto-AK	Bilirubin	Portalfeld					Leberzellen					Sinusoide					ER-Dilatat	Mitoch. Alt	VLP-Kern	Khl-Verlauf	Summe
								PNKroesen	Bridging	Lymphozyt	Histiozyt	Neutrophil	Eosinophil	Plasmazell	Gall-C-Alt	Pleomorphie	Fett	Basophilie	Balloinier.	Histiozyt	Neutrophil	Sternzell.					
26.	39	w	III ?	?	123		1,1	1	0	2	1	1	0	0	0	2	2	1	1	2	1	1	2	0	20		
27.	39	w	III 4	4	78		0,7	1	1	2	3	0	0	2	2	3	3	1	2	0	1	1	2	2	30		
28.	39	w	I		222		0,7	1	1	2	2	0	1	0	2	2	2	2	2	1	1	2	0	25			
29.	41	w	III 12	12	300		0,8	1	0	2	2	0	1	0	2	2	2	2	2	2	2	2	0	33			
30.	45	w	I		568		7,3	2	1	2	2	2	1	0	3	2	2	1	2	2	2	2	0	29			
31.	46	w	III 4	4	360		1,7	2	0	1	2	2	2	0	2	3	2	2	2	1	2	1	1	21			
32.	48	w	I		84		0,9	1	1	2	2	2	1	0	2	2	2	2	2	1	2	1	1	26			
33.	48	w	III 3	3	568		1,1	1	1	1	1	1	0	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	31			
34.	49	w	I		260		1,6	3	2	2	2	1	2	0	3	3	3	0	2	0	1	2	2	27			
35.	51	w	III ?	?	119		0,8	2	2	2	1	1	0	2	1	2	2	1	0	2	1	1	2	26			
36.	52	w	III 8	8	230		0,9	1	2	1	1	1	1	2	2	2	3	1	2	2	1	2	0	24			
37.	53	w	III 6	6	111		1,0	1	1	1	2	1	1	0	2	2	2	2	2	0	1	2	0	13			
38.	57	w	I		34		0,6	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	2	1	1	1	0	26			
39.	57	w	I		150		0,7	1	0	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	0	2	1	1	13			
40.	57	w	III 6	6	467		6,3	2	1	1	2	1	1	0	3	3	2	2	2	1	2	3	1	33			
41.	57	w	III ?	?	64		0,7	0	0	1	1	1	1	0	1	2	0	0	0	0	1	1	1	12			
42.	58	w	III 9	9	152		0,4	1	0	2	2	0	1	0	2	2	2	2	1	0	2	2	1	23			
43.	58	w	III 12	12	303		1,0	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	30			
44.	59	w	III 2	2	119		0,9	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	3	31			
45.	68	w	III 50	50	185		1,1	2	0	2	3	0	1	0	3	3	2	2	2	2	1	2	2	31			
46.	77	w	I		428		2,9	2	1	2	2	0	2	0	2	2	3	1	2	1	2	1	2	28			

* I = H-NANB - sporadisch ; II = H-NANB I mit toxischem Einfluß ; III = PTH - NANB

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	EI - MI	Ätiologie*	KLINIK				HISTOPATHOLOGIE (Grad 1 - 3)										EL - MI		Summe								
					Inkub. (Wo)	GPT (U/l)	Auto-AK	Bilirubin	Portalfeld			Leberzellen				Sinusoide			ER-Dilatatz	Mitoch. Alt		VP-Kern	KH-Verlauf						
									PNNKrosen	Bridging	Lymphozyt	Histiozyt	Neutrophil	Eosinophil	Plasmazell	Gall-G-Alt	Pleomorphie	eos. Degen.	eos. body	Nekrosen	Basophilie	Ballonier.	Histiozyt	Neutrophil	Sternzell.	Venenskler			
1.	18	m	+	I	45	0,7			0	0	2	2	1	1	0	2	2	2	2	0	1	1	2	2	1	2	0	23	
2.	21	w	+	I	40	0,5		0	0	1	1	2	0	1	0	1	1	2	0	0	0	2	2	1	1	2	0	22	
3.	22	m	+	II	126	0,5		0	0	1	3	3	1	1	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8		
4.	23	w	+	I	60	0,5		0	0	0	2	2	1	1	0	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	24		
5.	23	w	+	I	50	0,5		0	0	0	2	1	1	1	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	20		
6.	25	w	+	I	46	0,6		0	0	1	1	1	1	1	0	2	2	2	0	1	1	1	1	2	1	0	17		
7.	25	w	+	I	60	0,5		0	0	0	2	2	1	1	0	2	2	1	1	2	0	1	2	1	1	0	28		
8.	25	w	+	II	40	0,6		0	0	0	2	2	1	1	1	0	2	2	1	1	2	0	1	1	2	0	21		
9.	27	m	+	I	51	0,7		0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0	1	1	1	14		
10.	27	w		III	154	1,2		0	1	2	2	1	1	1	0	2	2	2	0	1	0	1	2	1	1	1	22		
11.	27	w		II	103	0,9		0	0	1	2	2	1	1	0	2	2	2	0	1	1	0	1	2	1	2	18		
12.	28	m	+	II	96	0,7		0	0	0	2	2	0	1	0	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	0	23		
13.	29	m	+	I	100	0,7		0	0	1	1	1	1	1	0	2	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	12		
14.	32	w	+	I	41	0,7		0	1	1	2	0	1	0	0	2	1	2	0	1	0	1	2	1	1	1	16		
15.	34	w	+	I	36	0,4		0	0	0	1	2	0	1	0	2	1	1	0	1	0	1	2	0	1	1	12		
16.	36	w	+	I	38	0,5		0	0	0	2	2	1	1	0	2	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	15		
17.	40	w	+	III	159	0,6		0	0	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	0	21		
18.	42	m	+	III	45	0,5		0	0	0	3	2	1	1	1	3	2	2	0	3	2	0	2	2	2	2	29		
19.	50	m	+	III	50	0,6		0	0	0	1	2	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	2	0	24		
20.	50	w	+	III	?	0,9		0	0	0	2	2	1	1	1	2	3	2	2	1	1	2	1	2	0	1	22		
21.	59	m	+	III	55	0,7		0	0	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	22		
22.	60	w	+	I	83	1,3		0	1	2	2	2	1	1	0	3	2	2	1	0	1	1	2	1	1	0	20		
23.	61	w	+	I	80	0,8		1	1	2	2	1	1	1	0	3	2	2	2	1	1	2	2	2	1	0	30		
24.	70	w	+	III	?	1,0		0	1	2	2	1	2	0	0	2	2	2	0	2	2	2	2	1	1	2	27		
25.	70	m		I	19	0,6		0	0	0	1	1	1	0	0	2	1	1	1	0	2	2	1	1	0	0	15		

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	EI - MI	Ätiologie*	KLINIK										HISTOPATHOLOGIE (Grad 1 - 3)													S
					Inkub. (Wo)	GPT (U/l)	Auto-AK	Bilirubin	PNKrosen	Bridging	Lymphozyt	Histiozyt	Neutrophil	Eosinophil	Plasmazell	Gall-G-Ait	Pleomorphie	eos.Degen.	eos.body	Nekrosen	Fett	Basophilie	Balloinier.	Histiozyt	Neutrophil	Sternzell.	Venensklter	
1.	26	m		II	246			2,9	1	2	2	2	1	2	1	2	2	2	0	2	0	1	2	1	0	2	0	25
2.	30	w	+	I	189			1,3	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	0	2	0	1	2	1	1	2	28	
3.	32	w	+	I	155			0,9	2	1	2	2	0	0	1	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	22	
4.	35	w		I	55			0,5	1	2	2	2	2	0	1	2	2	0	1	1	1	2	1	0	1	1	20	
5.	36	w	+	I	90			0,6	1	1	2	2	2	1	1	2	2	0	1	1	1	3	1	1	2	28		
6.	48	m	+	III	82			0,6	1	2	2	3	1	1	1	3	2	1	1	2	1	2	2	1	2	31		
7.	56	m		III	109			1,0	3	2	2	2	3	1	2	0	3	2	1	1	2	1	2	2	2	32		
8.	56	w	+	I	63		+	1,2	2	2	2	2	1	1	1	0	2	2	2	2	1	2	2	1	2	30		
9.	58	m	+	III	231			1,0	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2	1	1	2	3	2	1	1	34		
10.	60	w	+	I	203			1,4	2	2	2	2	3	1	1	2	0	1	1	1	2	2	1	1	1	26		
11.	62	w	+	III	25			0,4	2	2	2	2	2	1	1	2	2	0	1	1	3	2	1	1	2	31		
12.	63	w	+	I	37			1,1	1	1	2	2	2	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	20		
13.	65	w	+	II	29			0,5	3	3	2	2	1	1	1	3	2	1	2	2	2	1	2	1	2	32		
14.	69	w		I	180			1,5	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	1	34		
15.	70	w		I	210			1,6	2	2	2	2	2	2	0	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2	27		
16.	70	w	+	I	207			1,6	2	2	2	2	1	0	0	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	28		
17.	72	w		III	169			1,0	1	3	3	3	1	1	1	0	2	0	1	2	2	1	1	0	2	25		
18.	72	w		III	115			0,9	1	2	2	2	2	2	1	2	2	1	0	3	1	1	1	0	1	0		

* I = H-NANB -- sporadisch ; II = H-NANB I mit toxischem Einfluß ; III = PTH - NANB

4. DISKUSSION

Die Virusgenese der Hepatitis NANB ist heute aufgrund zahlreicher experimenteller, epidemiologischer und klinischer Untersuchungen gesichert. Unterschiedliche Inkubationszeiten und "Cross-challenge"-Versuche an Schimpansen sprechen für das Vorhandensein mehrerer Erreger (Literaturübersicht siehe Kapitel 1).

Erst kürzlich konnte eine "heiße" Spur eines der möglichen Erreger gefunden werden. SETO et al. (Oktober 1984) wiesen das für Retroviren charakteristische Enzym **Reverse Transkriptase** im Serum von Patienten mit Hepatitis NANB sowie entsprechend inokulierter Schimpansen nach. PRINCE et al. (November 1984) fanden in Leberzellkulturen von NANB-inokulierten Schimpansen morphologisch klar abgrenzbare Viruspartikel von 90 nm Durchmesser mit einem Kern von 40 - 45 nm Durchmesser, die Ähnlichkeit mit Reoviren zeigen.

Bis heute existiert kein eindeutig reproduzierbares serologisches Testsystem zum Nachweis spezifischer Virusantigene und entsprechender Antikörper. Immunhistochemische und immunelektronenmikroskopische Untersuchungen sind wegen fehlender Antiseren bisher nicht möglich.

So muß die Hepatitis NANB nach wie vor per exclusionem diagnostiziert werden.

Neben dem serologischen Ausschluß einer H-A und H-B sowie anderer möglicher Erreger hat deshalb die morphologische Untersuchung des erkrankten Lebergewebes auf licht- und elektronenmikroskopischer Ebene einen wichtigen Stellenwert in der Skala der diagnostischen Möglichkeiten.

Während in den letzten Jahren, abgesehen von zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten, immer wieder Einzelbefunde und kleinere Patientenkollektive beschrieben wurden, ist die Anzahl der morphologischen Arbeiten mit größeren Patientenzahlen begrenzt (BAMBER et al. 1981 = 12 Pat.; OMATA et al. 1981 = 24 Pat.; DIENES et al. 1982 = 64 Pat.; KRYGER et al. 1982 = 76 Pat.; SCHMID et al. 1982 = 24 Pat.; RUGGE et al. 1983 = 35 Pat.; VANSTAPEL et al. 1983 = 14 Pat.), da zum Beispiel in den USA

akute Virushepatitiden nur selten biotisch untersucht werden (DIENSTAG 1983a). Mehrere der o.g. Untersucher führten morphologische Vergleiche mit den Veränderungen bei Hepatitis A und B durch. Systematische histologische Vergleiche der ätiologisch unterschiedlichen Formen der H-NANB wurden bisher nicht mitgeteilt.

Bei unserer Untersuchung legten wir deshalb Wert auf eine größere Anzahl von Patienten (insges. 89 Patienten mit H-NANB), die wir einmal als gemeinsame Gruppe mit entsprechenden Fällen von gesicherter Hepatitis B (insges. 77 Patienten) verglichen, zum anderen auch auf Unterschiede zwischen den 3 ätiologisch unterschiedlichen Gruppen (sporadische, sporadische mit zusätzlichem toxischen Einfluß, Posttransfusionshepatitis) der H-NANB untersucht haben.

Als weitere Vergleichsgruppe verwendeten wir anamnestisch und klinisch gesicherte nichtvirale toxische (Alkohol, Medikamente) Hepatitiden (26 Patienten), um die Vermutung, daß der/die Erreger der H-NANB einen direkten zytopathogenen Effekt auf die Leber ausüben (POPPER 1982) zu untermauern oder zu entkräften.

Bei 66 der untersuchten Leberbiopsien mit H-NANB wurde außerdem eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt.

Elektronenmikroskopische Einzelbefunde bei humaner H-NANB wurden bisher häufig veröffentlicht, in letzter Zeit mehrten sich jedoch mit zunehmenden Untersuchungszahlen die Zweifel an den so gefundenen "spezifischen" Veränderungen (DESMET 1984; DeVOS et al. 1984), die auf den folgenden Seiten besprochen werden.

4.1. Lichtmikroskopische Befunde bei akuter H-NANB

Anerkannte generelle histologische Kriterien der akuten Virushepatitis (BIANCHI et INTERNATIONAL GROUP 1978; THALER 1982b; BIANCHI 1983b):

Konstante Befunde:

Lymphohistiozytäre portale Entzündung - diffuse und/oder fokale lymphohistiozytäre intralobuläre Entzündung - Zell- und Kernpolymorphie - eosinophile Körper - Ballonierung - lytische Nekrosen

Inkonstante Befunde:

Mottenfraßnekrosen - Cholestase - konfluierende (Brücken-) Nekrosen - Gallengangsläsionen vom "Hepatitis-Typ" - Lymphozytenprädominanz - portale Lymphfollikel - Plasmazellvermehrung - Granulombildungen

Die akute H-NANB zeigt histologisch insgesamt gesehen ein ähnliches Bild wie die akute Hepatitis B, aber in milderer Ausprägung (BIANCHI et al. 1983; DIENSTAG 1983; DESMET 1984).

Als Besonderheiten hervorgehobene Veränderungen, wie Gallengangsläsionen vom "Hepatitis-Typ" (POULSEN 1980; SCHMID et al. 1982), eosinophile Zytoplasmaveränderungen der Leberzellen (DIENES et al. 1982; RUGGE et al. 1983), erhöhte Anzahl von Councilman-bodies (DeWOLF-PEETERS et al. 1981) und ähnlicher Zytoplasmaverklumpungen (RUGGE et al. 1983), hepatozelluläre Riesenzellen (THALER 1982; SPICHTIN et al. 1982) und vermehrte Ballonierung der Leberzellen (BIANCHI et al. 1982) sind in größeren Patientenkollektiven nicht immer zuverlässig nachweisbar (KRYGER et al. 1982). Dies entspricht im Wesentlichen auch unserer Beobachtung.

4.1.1. Befunde an den Portalfeldern

Die Portalfelder zeigten in unserer Untersuchung eine mäßige Verbreiterung mit mäßiger Tendenz zu Fibrosierung, zu periportal Maschendrahtfibrose und geringer Brückenbildung.

Verglichen mit der H-B ist die Verbreiterung bei H-NANB allerdings signifikant geringer ($p < 0,05$), wobei innerhalb der H-NANB die PTH breitere Portalfelder als die sporadische zeigt.

Die H-NANB - und hier auch wieder besonders die PTH - bildet eine etwas stärkere ($p = 0,06$) **portale Fibrose** als die Vergleichsfälle mit H-B, allerdings deutlich geringer als die rein-toxischen Hepatitiden, aus.

Die **periportale (sog. Maschendraht-) Fibrose** ist in unserer Untersuchung bei der H-NANB signifikant ($p < 0,05$) deutlicher als bei der H-B. Die H-NANB ähnelt hierbei mehr der nichtviralen toxischen Hepatitis.

Mottenfraßnekrosen und porto-portale Brückenbildung sind deutlich geringer ($p = 0,07$) bei H-NANB als bei H-B ausgebildet.

Im Gegensatz zu den Befunden von KRYGER et al. (1982) waren diese Veränderungen (Verbreiterung, Fibrose, Maschendrahtfibrose, Mottenfraßnekrosen, Peripolose, Brückenbildung) in unserer Untersuchung bei sporadischen H-NANB-Fällen (Gruppe I) geringer (nicht signifikant) ausgebildet als bei Patienten mit PTH-NANB (Gruppe III). Letztere sind hierbei der Vergleichsgruppe mit H-B ähnlicher als die Fälle mit sporadischer H-NANB.

POPPER et al. wiesen bereits 1965 auf die prognostisch ungünstige Bedeutung des gleichzeitigen Auftretens einer stärkeren portalen entzündlichen Infiltration und der Ausprägung von Mottenfraßnekrosen für einen Übergang in chronische Verläufe hin, ein Befund, der heute unumstritten ist (BIANCHI et al. 1977, 1983).

VANSTAPEL et al. (1983) fanden bei 9 H-NANB-Fällen mit stärkerer Mottenfraßnekrose Übergänge in Chronizität.

Von 5 unserer Patienten mit gesichertem chronischen Verlauf zeigten 4 ebenfalls stärker ausgebildete Mottenfraßnekrosen.

Die **porto-portale Brückenbildung** wurde früher eher als ein prognostisch ungünstiges Zeichen angesehen (BOYER et al. 1970) und wird auch heute unterschiedlich beurteilt (OMATA et al. 1981).

Unsere Befunde unterstützen die Ansicht von BIANCHI et al. (1983), daß

Brückennekrosen eher der Ausdruck einer guten immunologischen Antwort des Organismus auf die Virusinfektion und somit ein Marker für schnellere Ausheilung sind. KORETZ et al. (1980) verfolgten den Verlauf bei 66 Patienten mit PTH-NANB über 6 Jahre. Von 18 Patienten mit chronischen Verläufen bildete keiner Brückennekrosen im akuten Stadium aus. Unsere Fälle mit chronischen Verläufen zeigen ebenfalls nur geringe Tendenz zu Brückenbildung.

Im Gegensatz zu KRYGER et al. (1982) zeigten jedoch unsere Patienten mit PTH-NANB eine stärkere Tendenz (nicht signifikant) zur Ausbildung von **Brückennekrosen**, während sich beim Vergleich mit der H-B nur unwesentliche Unterschiede zeigen ($H-B > H-NANB$).

Ein histologisches Korrelat zu der Tatsache, daß die Chronizitätsrate bei H-NANB insgesamt höher ist als bei Hepatitis B (ALTER et al. 1979, 1982; BIANCHI et al. 1983), können wir bezüglich der Brückennekrosen nicht zeigen.

Der **Grad der portalen Entzündung** wird von den meisten Untersuchern (DESMET 1984) als mild (mäßiggradig) bezeichnet, wobei Lymphozyten häufiger als Histiozyten auftreten sollen.

Dies deckt sich mit unserer Beobachtung. Wir fanden bei der sporadischen H-NANB Lymphozyten und Histiozyten in etwa gleicher Menge, jedoch eine signifikante ($p < 0.05$) **Prädominanz von Lymphozyten** und vergleichsweise geringere Anzahl von Histiozyten bei der Gesamtmenge der H-NANB, verglichen mit der H-B.

Vermehrtes Auftreten von **Plasmazellen** portal und intralobulär, besonders bei **Kombination mit Lymphfollikelbildung**, gilt ebenfalls als prognostisch ungünstig (DIETRICHSON et al. 1975; POULSEN 1980b; BIANCHI et al. 1983).

Übereinstimmend mit KRYGER et al. (1982) fanden wir nur selten bei der H-NANB (und hier öfter bei der sporadischen als bei der PTH-NANB), aber häufiger (nicht signifikant) bei der akuten H-B, Plasmazellen sowohl in den Portalfeldern als auch sinusoidal-lobulär, allerdings nur ausnahmsweise in Kombination mit Lymphfollikeln. Eine Koinzidenz mit chronischen Verläufen konnten wir nicht feststellen.

Diese Besonderheiten in der Zusammensetzung der zellulären Träger der

portalen Entzündung (H-NANB stärker lymphozytär, H-B vergleichsweise stärker histiozytär-plasmazellulär geprägt), kann man u.U. als Hinweis auf eine eventuell unterschiedliche Dominanz des T- bzw. B-Zell-Systems der Immunantwort bei H-NANB bzw. H-B ansehen.

Diese Ansicht wird durch bisher widersprüchliche serologische Befunde (vgl. Kap. 1.4., S. 12) nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt. Entsprechende morphologische Befunde sind bisher lediglich von MILLER et al. (1977) mitgeteilt worden, die immunhistologisch eine markante Dominanz von T- gegenüber B-Lymphozyten in den Portalfeldern bei akuter H-NANB fanden.

Segmentkernige neutrophile und eosinophile Granulozyten gelten als Korrelat einer eher toxisch bedingten Hepatitis (THALER 1982b). Erstere treten häufig bei der sog. Alkoholhepatitis auf, letztere findet man häufig bei sog. Fixerhepatitis (BIANCHI et al. 1983).

In unserem Material zeigte die sporadische H-NANB mit toxischer Komponente (Gruppe II) ähnlich, wie die vergleichsweise untersuchten Fälle mit nichtviraler toxischer Hepatitis, einen relativ hohen Anteil an neutrophilen Granulozyten in den Portalfeldern und etwas geringer auch sinusoidal.

Die sporadische H-NANB zeigt Granulozyten in fast gleich geringer Menge, wie die Vergleichsgruppe mit H-B. Bei der PTH-NANB ist die Zahl neutrophiler und eosinophiler Granulozyten vergleichsweise geringer ($p = 0.07$), als bei sporadischer H-NANB.

KRYGER et al. (1982) beschreiben eine stärkere Beteiligung von Granulozyten bei H-B, als bei H-NANB. Dies wird allerdings auch von anderen Autoren nicht bestätigt (BIANCHI et al. 1983).

Den **portalen Gallengängen** wird seit den Mitteilungen von POULSEN und CHRISTOFFERSEN (1969, 1972), daß typische Alterationen der Gallengang-epithelien besonders ungünstigen Verläufen der Virushepatitis vorausgehen, bei der Beurteilung von Lebergewebe größere Bedeutung beigemessen.

1980 und 1982 berichteten POULSEN und Mitarbeiter, daß diese Gallengangläsionen vom sog. Hepatitis-Typ häufiger bei der H-NANB, als bei anderen Virushepatitiden, vorkommen und ihrer Meinung nach differentialdiagnostisch wertvolle Kriterien darstellen. Von anderen Untersu-

chern werden diese Befunde bestätigt und sowohl bei der akuten als auch besonders bei Übergängen in chronische H-NANB als charakteristisch angesehen (SCHEUER et al. 1980; BAMBER et al. 1981; OMATA et al. 1981; REALDI et al. 1982; SCHMID et al. 1982; KRYGER et al. 1982). Die prognostische Bedeutung dieser Läsion bezüglich der Hepatitis B ist allerdings nicht unumstritten (DIENSTAG 1983a).

KRYGER et al. (1982) fanden **abnorme Gallengangepithelien** bei 3 von 76 Patienten (= 4 %), SCHMID et al. (1982) konnten sie bei 7 von 24 Patienten (= 29 %) mit akuter H-NANB, aber nur bei einem Patienten mit akuter H-B (= 6 %) nachweisen. Rugge et al. (1983) konnten bei jeweils 35 Patienten mit akuter H-NANB, -B bzw. -A keine Unterschiede im Auftreten dieser Veränderungen nachweisen, je 3 Pat. (= 8,5 %) zeigten diesen Befund.

In unserem Untersuchungsgut war das Vollbild dieser Gallengangläsionen (entsprechend Grad-3-Läsion der semiquantitativen Einteilung) bei 8 von 46 (= 17 %) Patienten mit akuter H-NANB und bei 2 von 20 (= 10 %) mit akuter H-B nachweisbar. Statistisch gesehen ergeben diese Werte keine Signifikanz, d.h. keinen diagnostisch verwertbaren Unterschied.

Bei den toxischen nichtviralen Hepatitiden waren diese Veränderungen nicht vorhanden und auch bei H-NANB Gruppe II (Patienten mit gleichzeitiger Einnahme toxischer Substanzen) etwas seltener (13 %) als bei PTH- (17 %) und sporadischer (19 %) H-NANB (nicht signifikant).

Die Hälfte unserer Patienten mit komplizierten Verläufen (Dystrophie, Chronizität) zeigten das Vollbild dieser Gallengangläsion.

Eine **Proliferation von Gallengängen** kommt nach Mitteilung vieler Untersucher bei der akuten H-NANB wie auch bei der akuten H-B nicht häufig vor.

Wir konnten in unserem Untersuchungsgut allerdings signifikant häufiger ($p < 0.05$) eine insgesamt mäßige Proliferationsneigung kleiner Gallengänge bei H-NANB (28 %) - verglichen mit H-B (5 %) - nachweisen. Sie fand sich etwa gleich häufig bei sporadischer und PTH-NANB und trat besonders bei protrahierten Verläufen und Fällen mit stärkerer portaler und periportal-er Fibroseneigung auf.

Eine Bedeutung bezüglich des weiteren Verlaufs konnte bisher nicht festgestellt werden, ist allerdings Gegenstand weiterer Untersuchungen.

4.1.2. Befunde am Leberparenchym

Die Pathophysiologie der Leberzellschädigung bei der H-NANB ist bisher nicht endgültig geklärt.

Während für die akute H-B feststeht, daß die Immunantwort des Organismus gegen die virales Material enthaltende Leberzelle der eigentliche Motor der Leberzellzerstörung ist und nicht etwa eine direkte hepatozytotoxische Wirkung des HBV (DIENSTAG et al. 1982; MONDELLI et al. 1984), gibt es bezüglich der H-NANB unterschiedliche Ansichten.

Neben den bereits gezeigten Besonderheiten in der Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates bei H-B und H-NANB sprechen auch Berichte über den Nachweis spezieller Ag-Ak-Systeme in Verbindung mit der Erkrankung in zumindest einem Teil der Fälle (SHIRACHI et al. 1978; RENGIER et al. 1979; ARNOLD et al. 1980b; TREPO et al. 1980, 1981, 1982; HOOFNAGLE 1981) für eine Beteiligung immunologischer Mechanismen beim Ablauf der H-NANB (vgl. Kap. 1.4). Bisher konnte allerdings kein allgemeingültiges immunologisches Testsystem, das mit dem der H-B vergleichbar wäre, für die H-NANB entwickelt werden (DIENSTAG 1983b).

Bestimmte, häufiger bei der H-NANB gefundene Schädigungsmuster der Leberzelle, wie eine markante eosinophile Zytoplasmaveränderung (DIENES et al. 1982), manchmal korreliert mit unregelmäßiger und hyaliner Zytoplasmaverklumpung (RUGGE et al. 1983), zahlreiche eosinophile Körper (DeWOLF-PEETERS et al. 1981), mikrovesikuläre Fetteinlagerung (BAMBER et al. 1981; KRYGER et al. 1982) sind für POPPER (1982) Hinweise für einen zumindest zum Teil direkten toxischen Effekt des/der H-NANB-Erreger auf die Leberzelle.

Wir fanden in 13 % unserer Fälle mit H-NANB eine deutliche (Grad 3) und in 63 % eine mittelgradige Vermehrung **eosinophil veränderter Hepatozyten**, dagegen entsprechende Grad-3 Veränderungen in keinem Fall der Vergleichsgruppe mit H-B (Grad 2 = 55 %, $p = 0.08$) bzw. bei toxischer Hepatitis.

Diese eosinophile Zytoplasmaveränderung der Hepatozyten war in unserem Material häufiger bei den Fällen ausgeprägt, bei denen gleichzeitig eine hochgradige Leberzellpleomorphie, ein vermehrtes Auftreten von

Mottenfraßnekrosen, ein höherer Histiozytenanteil an der portalen Entzündung und auch Gallengangalterationen vom "Hepatitis-Typ" (POULSEN 1969, 1972, 1980 a,b) nachweisbar waren.

Wie DIENES et al. (1982) fanden wir eine gewisse Korrelation der eosinophilen Veränderung der Hepatozyten mit einer deutlichen Ballonierung, dagegen konnte eine Kombination mit dem Auftreten azidophiler Körper und der Leberzellverfettung in unserem Material nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, es zeigte sich eine Verfettung eher in Fällen mit geringerer eosinophiler Leberzellveränderung.

Die **Pleomorphie der Leberzellen und Leberzellkerne** war bei unseren Fällen mit H-NANB etwas (nicht signifikant) geringer als bei H-B, bei der häufiger entsprechende Grad-3-Veränderungen auftraten (55 %).

Die von POULSEN (1980) mitgeteilte und für H-NANB als charakteristisch angesehene **Vergrößerung der Leberzellnukleolen ("bull's eye")** fanden wir bei der H-NANB seltener (30 %) als bei der Vergleichsgruppe mit H-B (45 %)($p = 0.25$).

Unterschiede in der Ausprägung der obengenannten Leberzellveränderungen bei sporadischer und parenteraler H-NANB konnten wir nicht feststellen.

Mehrere Autoren betonen eine vermehrte, oft mikrovesikuläre **Neutralfettspeicherung** der Hepatozyten bei akuter H-NANB (IWARSON et al. 1979; BAMBER et al. 1981; DIENES et al. 1982; KRYGER et al. 1982, 1983), die normalerweise bei akuter H-B nur selten vorkommt (BIANCHI 1983).

SCHMID et al. (1982) und RUGGE et al. (1983) konnten in 25 bzw. 15 % ihrer Fälle mit akuter H-NANB Fettvakuolen in den Leberzellen nachweisen, allerdings in fast gleicher Häufigkeit auch bei ihren Fällen mit akuter Hepatitis B.

In unserem Material zeigte sich eine signifikant häufigere ($p < 0.05$) **Leberzellverfettung** bei H-NANB (58 %), die bei unseren Kontrollpräparaten mit H-B im Vergleich dazu deutlich geringgradiger und seltener, jedoch immerhin noch in 25 % der Fälle nachweisbar war. Der Grad der Leberzellverfettung liegt jedoch auch bei H-NANB noch deutlich unter dem

der nichtviralen toxischen Hepatitiden ($p < 0.05$).

Im Gegensatz zu KRYGER et al. (1982) war die Steatosis in unserem Material etwas häufiger bei den Patienten mit PTH-NANB, als bei denen mit sporadischer H-NANB, ausgebildet.

Die von DIENES et al. (1982) gefundene Korrelation zu eosinophiler Leberzellveränderung war in unserer Untersuchung nicht so eindeutig zu bestätigen.

In einer vergleichenden Studie zwischen zwei Zentren (Padua und Leuven) fanden RUGGE et al. (1983) bei den Patienten mit H-NANB, allerdings auch bei H-B, aus Leuven (überwiegend sporadischer Infektionstyp) oft eine "Mallory-body"-ähnliche eosinophile Zytoplasmakondensation, die bei den Fällen aus Padua (überwiegend PTH) nicht zu beobachten war. Als Ursache werden unterschiedliche H-NANB-Erreger, Doppelinfektion der Fälle von Hepatitis B mit H-NANB-Viren und HBV oder Unterschiede in der Infektivitätsdosis, die bei Posttransfusionshepatitis bedeutend höher als bei sporadischer Hepatitis ist (BORTOLOTTI et al. 1982), diskutiert. Allerdings muß man bei dieser Studie kritisch sehen, daß in beiden Zentren unterschiedliche Fixationsmittel verwendet wurden. Das in Leuven verwendete Bouin's-Fixans zeigt "Mallory-bodies" deutlicher.

In unserem formalinfixierten Material waren "Mallory-bodies" oder ähnliche Zytoplasmainklusionen bei den Fällen mit H-NANB und H-B, unabhängig von der Infektionsart, ausgesprochen selten.

Lediglich bei der Vergleichsgruppe mit toxischer, nichtviraler Hepatitis konnten derartige hyaline Einschlüsse häufiger (14 %) gefunden werden.

Dies entspricht auch den Werten, die in der Literatur genannt werden (FRENCH 1981; BIANCHI 1983a).

"Mallory-bodies" bilden sich in erster Linie bei alkohol-toxischem Leberschaden, aber auch bei Diabetes mellitus (FALCHUK et al. 1980), Drogenabusus (PESSAYRE et al. 1979) und anderen metabolischen Leberschäden (BIANCHI 1983a).

Eosinophile Körper ("Councilman-bodies") stellen eine besondere, meist assoziiert mit Virusinfektionen auftretende Form der Koagulationsnekrose der Leberzelle dar, deutlich unterscheidbar von den anderen (lyti-

schen) Formen von Leberzellnekrosen. Sie kommen besonders auf dem Höhepunkt der Erkrankung in allen Läppchenarealen vor (THALER 1982b).

Bei Hepatitis B sind sie oft von rundkernigen Entzündungszellen ("Satellitosis") umgeben (BIANCHI et al. 1983), während sie bei H-NANB des öfteren "nackt" zwischen den Leberzellplatten zu finden sind (DIENES et al. 1982), was POPPER (1982) unter anderem dazu veranlaßte, eine partiell zytotoxische Wirkung des/der H-NANB-Erreger anzunehmen.

In Leberbiopsien von NANB-infizierten Schimpansen und bei Patienten mit akuter H-NANB sahen DeWOLF-PEETERS et al. (1981) häufig **fragmentierte eosinophile Körper** im Disse'schen Raum. Elektronenmikroskopisch konnten sie die für H-NANB nach wie vor als charakteristisch angesehenen tubulären Einschlüsse (s. Kap. 1.6) in solchen Fragmenten im Tiermaterial, jedoch nicht im menschlichen Lebergewebe nachweisen.

Wir fanden "**Councilman-bodies**" etwa gleich häufig bei der Gesamtgruppe der H-NANB (44 %) und bei H-B (40 %).

Innerhalb der Gruppe der H-NANB waren sie allerdings signifikant häufiger ($p < 0.05$) bei PTH-NANB (64 %) als bei sporadischer H-NANB (33 %) und sporadischer H-NANB mit toxischem Einschlag (24 %).

Dies ist, zumindest in der Tendenz, auch in den Untersuchungen von RUGGE et al. (1983) erkennbar.

Es ist anzunehmen, daß die Ursache dafür in der bei der PTH größeren Infektivitätsdosis des/der ursächlichen Viren (BORTOLOTTI et al. 1982) zu suchen ist. "Councilman-bodies" treten hauptsächlich bei den virus-induzierten Hepatitiden auf (BIANCHI 1983a).

Dazu paßt, daß auch in unserem Vergleichsmaterial mit nichtviraler toxischer Hepatitis eosinophile Körper praktisch nicht nachweisbar waren.

Die stärkste Ausprägung von eosinophilen Körpern zeigte bei uns ein Patient mit PTH-NANB mit kurzer Inkubationszeit (4 Wochen), bei dem auch andere Veränderungen, wie portale Histiozytenprädominanz, Leberzellpleomorphie, eosinophile Leberzellveränderung, Ballonierung, Zentralvenensklerose und elektronenmikroskopisch nachweisbare ER-Dilatation, Mitochondrienalteration sowie "virus-like" Partikel in den Leberzellkernen voll ausgebildet waren. Bei diesem Patienten heilte die Krankheit aus, es lag also offensichtlich eine effektive Viruselimination vor.

Für einen gewissen Zusammenhang zwischen Effektivität der Viruselimination und der Anzahl eosinophiler Körper während der akuten Phase der Erkrankung spricht auch die Tatsache, daß mehr als die Hälfte unserer Fälle mit chronischen Verläufen weniger Councilman-bodies im akuten Stadium der Hepatitis zeigten als die meisten anderen.

In anderen morphologischen Arbeiten ist ein Zusammenhang zwischen Ätiologie der H-NANB und dieser Läsion nicht herausgearbeitet.

KRYGER et al. (1982) sahen Councilman-bodies häufiger bei H-B (43 %), als bei H-NANB (24 %) und H-A (23 %), vergleichbar mit unseren Fällen bei Herausnahme der PTH-NANB.

Die **Ballonierung**, eine andere, auch vermehrt bei akuter Virushepatitis zu beobachtende Leberzellveränderung, ist offenbar eine Vorstufe des lytischen Typs der Leberzellnekrose und durch vermehrte Wassereinströmung infolge eines Zellmembranschadens mit elektronenmikroskopisch nachweisbarer zisternaler Dilatation des ER (s.Kap. 3.4.1.) gekennzeichnet (THALER 1982b; BIANCHI 1983a).

Wie KRYGER et al. (1982) fanden wir diesen Typ der Zellschädigung in unserem Material deutlich seltener ($p < 0.05$) bei H-NANB (44 %) als bei H-B (85 %).

Die ätiologisch unterschiedlichen H-NANB-Gruppen zeigen ebenfalls signifikante ($p = 0.05$) Unterschiede. Die Ballonierung tritt häufiger bei PTH-NANB (64 %) als bei den sporadischen Fällen (33 %) auf.

Für OMATA et al. (1981) gilt das vermehrte Auftreten ballonierter Leberzellen gemeinsam mit Mottenfraßnekrosen und vermehrter regenerativer Leberzellaktivität als Indikator für einen möglichen Übergang in eine chronische H-NANB.

Wir können keinen derartigen Zusammenhang feststellen, und auch bei anderen Autoren findet man keine solche Verbindung.

Leberzellnekrosen vom lytischen Typ sind bei der akuten Hepatitis oft in kleinen Gruppen in der Mitte und im Zentrum der Läppchen, umgeben von Lymphozyten und Histiozyten, besonders in der späten Phase der Erkrankung nachweisbar (THALER 1982). Oft sieht man nur die umgebende Zellreaktion, die länger persistiert oder die lytischen Zellen über-

lagert (SCHEUER 1980).

Wir fanden diese Nekroseart in etwa gleicher Häufigkeit in mittelgradiger Ausprägung bei H-NANB und H-B, in starker (Grad 3) jedoch bei H-B häufiger (15 %).

Unterschiede bei den ätiologisch verschiedenen Formen der H-NANB zeigen sich nicht.

Auch bei anderen Autoren zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster (KRYGER et al. 1982; RUGGE et al. 1983).

Eine von den obengenannten Schädigungsbildern unterscheidbare Form der Leberzellveränderung ist eine vermehrte Anhäufung basophilen Materials in der Nähe des Gallepoles der Zelle (**"peribiliäre Zytoplasmabasophilie"**) mit gleichzeitiger Rarefizierung des Zytoplasma und Zunahme der Transparenz der Leberzellperipherie, die deutlicher als bei der Ballonierung nachweisbar ist. BIANCHI (1983a) bezeichnet diesen Zelltyp als "alkoholische Klarzelle", da sie als erstes Zeichen einer alkoholtoxischen Leberzellschädigung auftritt.

Diese "Klarzellen" mit peribiliärer Basophilie waren in unserem Material signifikant seltener ($p < 0.05$) bei den Fällen mit H-NANB (11 %), verglichen mit H-B (30 %) und am häufigsten sowie in deutlicherer Ausprägung bei der Kontrollgruppe mit nichtviraler toxischer Hepatitis (70 %) nachweisbar.

Innerhalb der H-NANB-Gruppe fanden wir eine leichte Betonung bei den sporadischen Fällen.

Intrazytoplasmatische Cholestase wird im Allgemeinen häufiger bei biliären Erkrankungen (primäre biliäre Cirrhose, sklerosierende Cholangitis) als bei den Virushepatitiden gesehen (BIANCHI 1983a).

Bei letzteren fanden KRYGER et al. (1982) eine Cholestase häufiger bei H-NANB (17 %) als bei H-B (6 %).

Wir konnten dagegen in unserem Untersuchungsmaterial eine Cholestase deutlich seltener ($p < 0.05$) bei H-NANB (7 %) als bei H-B (35 %) nachweisen. Ähnliche Zahlen teilen auch RUGGE et al. (1983) mit.

Innerhalb unserer Gesamtzahl der H-NANB war die Cholestase etwas häufiger bei den sporadischen Fällen, jedoch fast nicht bei PTH-NANB nach-

weisbar.

Diesen Trend bestätigen ebenfalls die Befunde von RUGGE et al. (1983) und KRYGER et al. (1982).

Hepatozelluläre Riesenzellbildungen kommen bei Kindern mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, insbesondere aber bei Virusinfektionen vor (THALER 1982b). Beim Erwachsenen werden sie selten beobachtet.

Die bisher beschriebenen Fälle bei Erwachsenen zeigten sonst alle Kennzeichen einer Virushepatitis, allerdings keine serologisch nachweisbaren Virusmarker für HAV, HBV und andere Viren, so daß diskutiert wird, daß eine Riesenzellbildung bei der Hepatitis des Erwachsenen fast ausschließlich bei H-NANB, allerdings nur in Einzelfällen, auftritt (THALER 1982a; SCHMID et al. 1982; SPICHTIN et al. 1982; BIANCHI 1983b).

Wir konnten bei keinem unserer Patienten mit akuter H-NANB mehrkernige Riesenzellen nachweisen.

Auch in anderen Untersuchungen an größeren Patientenzahlen konnten Riesenzellbildungen nicht gefunden werden (KRYGER et al. 1982, 1983; RUGGE et al. 1983), so daß ihr Wert als histologischer Marker für eine H-NANB unsicher ist (DESMET 1984).

Speicherung von Siderin in Leberzellen ist kein konstantes Phänomen im Ablauf einer Virushepatitis (THALER 1982b) und tritt häufiger bei toxischen Leberschäden oder im Anschluß an Bluttransfusionen auf (abgesehen von metabolischen Eisenverwertungsstörungen).

Wir fanden analog dazu lediglich bei der PTH-NANB in 13 % der Fälle merkbare Siderinablagerungen, dagegen keine bei der sporadischen H-NANB und den Kontrollpräparaten mit H-B.

Die Kontrollgruppe mit nichtviraler toxischer Hepatitis zeigte demgegenüber eine etwas stärkere Siderose.

4.1.3. Befunde am intralobulären Mesenchym

Die frühe Phase der akuten H-NANB zeigt beim Schimpansen eine im Vordergrund stehende ausgeprägte **sinusoidale Zellaktivierung** (POPPER et al. 1980b), die auch bei Hämophilen, die nach Applikation von kommerziellen Faktor VIII - Präparaten eine H-NANB entwickelten, im frühen Stadium zu sehen ist (THOMAS et al. 1984).

Je nachdem, ob eher eine mesenchymale oder eine parenchymatöse Reaktion im Vordergrund der Veränderungen steht, werden von einigen Autoren (POPPER et al. 1980b; OMATA et al. 1981; DIENES et al. 1982; RUGGE et al. 1983; BIANCHI 1983) zwei Reaktionstypen der H-NANB hervorgehoben:

- a) Vorherrschen der sinusoidalen lympho-histiozytären Infiltration ("**mononucleosis-like type**") : Die Lymphozyten liegen in den Sinusoiden - im Unterschied zur H-B - meist ohne engeren Kontakt zu Hepatozyten oder eosinophilen Körpern. Dieser Typ wird häufiger bei PTH-NANB beschrieben.
- b) Vorherrschen eosinophiler Leberzellveränderung (s.o.) mit Vermehrung eosinophiler Körper ("**acidophilic-body-type**"), häufiger bei sporadischer H-NANB auftretend.

Wir fanden bei unseren Patienten keine so klare Gruppenbildung und in der Tendenz eher entgegengesetzte Verhältnisse:

Sinusoidale Infiltrate aus Lymphozyten und Histiozyten waren häufiger bei den Patienten mit sporadischer H-NANB und traten seltener und in geringerer Menge bei der PTH-NANB auf.

Insgesamt gesehen war die sinusoidale lympho-histiozytäre Infiltration deutlich geringer als bei der Vergleichsgruppe mit H-B.

Dies entspricht auch den Beobachtungen von DIENES et al. (1982) und POPPER (1982).

Die Zahl der sinusoidalen Lymphozyten ist in unserem Material bei der H-NANB deutlich ($p < 0,05$) geringer als bei der H-B.

POPPER (1982) erklärt dies mit der überwiegend lymphozytär getragenen Reaktion des Immunsystems auf HBV enthaltende Hepatozyten bei H-B im

Vergleich mit einer partiell zytotoxischen Wirkung des/der NANB-Erregers.

Das könnte eine Erklärung dafür sein, daß in unserem Material der sinusoidale Histiozytenanteil (= unspezifische Makrophagen-Abraumreaktion) bei der sporadischen H-NANB für sich gesehen etwas höher ist als in der Vergleichsgruppe mit H-B.

Bei der Gruppe mit PTH-NANB war die sinusoidale Zellinfiltration fast ausschließlich lymphozytär, während bei den sporadischen H-NANB und insbesondere bei den sporadischen H-NANB mit gleichzeitiger toxischer Alteration (z.B. Alkohol) die Histiozyten dominierten.

Auch dies mag die obengenannte Hypothese der Pathophysiologie der Zellschädigung bei akuter H-NANB unterstützen.

Plasmazellen fanden wir in Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher nur sehr selten intrasinusoidal.

Lediglich in einzelnen Fällen mit sporadischer H-NANB (19 %) - und etwas häufiger bei der Kontrollgruppe mit H-B (35 %) - waren wenige Plasmazellen nachweisbar.

Neutrophile Granulozyten sind ebenfalls nur selten bei akuter H-NANB vorhanden.

Lediglich in der Gruppe der sporadischen H-NANB mit gleichzeitiger toxischer Beeinflussung (Gruppe II) finden wir, ähnlich wie bei der Kontrollgruppe mit nichtviraler toxischer H-NANB, einen höheren Anteil an neutrophilen Granulozyten. Dies korreliert mit den bekannten Befunden bei toxischer Hepatitis (THALER 1982b).

Eosinophile Granulozyten kommen in unserem Untersuchungsmaterial etwas häufiger bei der H-NANB als bei H-B oder nichtviraler toxischer Hepatitis vor. Innerhalb der Gruppe der H-NANB zeigt sich dabei eine gewisse Betonung bei der PTH-NANB.

Vergleichsbefunde in der Literatur liegen uns nicht vor.

Die **Kupffer'schen Sternzellen** sind bei allen Formen von Leberzellschädigung mehr oder weniger aktiviert und herdförmig proliferiert.

Wir fanden in unserem Untersuchungsmaterial meist eine mittelgradige Sternzellproliferation ohne wesentliche Unterschiede zwischen den ätio-

logisch unterschiedlichen Gruppen der H-NANB und der H-B sowie der nichtviralen toxischen Hepatitis.

Dies entspricht im Prinzip den Befunden anderer Untersucher; lediglich KRYGER et al. (1982) fanden eine Sternzellproliferation häufiger bei ihren Patienten mit H-B, ohne diesen Befund weiter zu diskutieren.

Eine **Siderose der Sternzellen** wird häufiger bei toxisch-metabolischen und alkoholischen Hepatitiden beobachtet (THALER 1982b; BIANCHI 1983b), kommt jedoch auch in der Spätphase der akuten H-B vor.

Wir sahen sie etwas häufiger bei der PTH- als bei sporadischer H-NANB. Bei der H-NANB insgesamt war sie öfter als bei der H-B ($p = 0.06$) nachweisbar.

Erwartungsgemäß ist jedoch die Sternzellsiderose am stärksten bei der Vergleichsgruppe mit nichtviraler toxischer Hepatitis nachweisbar.

Ceroidpigment-speichernde Makrophagen finden sich bei uns in etwa gleicher Häufigkeit bei der akuten H-NANB (37 %) und der H-B (35 %).

Dies deckt sich mit den Angaben von RUGGE et al. (1983), während DIENES et al. (1982) nur in etwa 5 % ihrer Fälle diese Ablagerungen fanden, allerdings bezogen auf die Gesamtzahl akuter und chronischer H-NANB.

Innerhalb der Gruppe der akuten H-NANB fanden wir Ceroidpigment deutlich häufiger bei der sporadischen als bei der PTH-NANB.

Bei nichtviralen toxischen Hepatitiden treten ceroidbeladene Makrophagen nicht auf.

Intrakanalikuläre Cholestase tritt gelegentlich in späten Phasen der sog. cholestatischen Virushepatitis als Ausdruck des Leberzellschadens auf (BIANCHI 1983b). Sie ist häufiger bei H-A als bei H-B zu finden (THALER 1982b).

In unserem Untersuchungsgut fand sich so gut wie keine Cholestase bei den Fällen mit akuter H-NANB.

Dagegen war sie in etwa 35 % der Vergleichsgruppe mit akuter H-B und in 15 % der Vergleichsfälle mit nichtviraler toxischer Hepatitis in geringer bis mäßiger Ausprägung vorhanden.

Eine verstärkte Fibrosierung der **Zentralvenenregion** wird häufiger bei der sog. Alkohol-Hepatitis beobachtet (BIANCHI 1983b).

Wir sahen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Zentralvenensklerose innerhalb der von uns untersuchten drei Hepatitisgruppen.

4.2. Lichtmikroskopische Befunde bei chronischer H-NANB

Für die Definition einer chronischen Krankheit ist der Zeitfaktor von wesentlicher Bedeutung. In einer internationalen Übereinkunft (FOGARTY-Konferenz 1976) wurde die chronische Hepatitis definiert als "Leberentzündung, die ununterbrochen über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortschreitet".

Von vielen Autoren werden diese 6 Monate als zu kurz oder als absolutes Minimum angesehen, da eine protrahiert verlaufende Hepatitis nicht selten über diesen Zeitraum hinweg noch nachweisbar ist, ohne deswegen bereits in eine chronische Hepatitis überzugehen. Solche protrahierten Verlaufsformen sind gerade bei akuter H-NANB nicht selten (DIENSTAG 1983a). Um entsprechende Überlappungen weitgehend zu vermeiden, wird deshalb als Sicherheitszeitraum für die Diagnose der chronischen Hepatitis häufig die 1-Jahres-Grenze verwendet (THALER 1982b).

In unsere Untersuchung haben wir aus diesen Gründen nur Patienten in die Gruppe der chronischen Hepatitiden aufgenommen, bei denen die Krankheit nachweislich länger als 1 Jahr bestand.

Nach einer anderen internationalen und heute weitgehend akzeptierten Vereinbarung (DeGROOTE et al. 1968) wird die chronische Hepatitis unterteilt in 2 Hauptgruppen:

1. chronisch-persistierende Hepatitis (CPH) und
2. chronisch-aggressive Hepatitis (CAH)

Zur Häufigkeit der chronischen H-NANB verweisen wir auf das einleitende Kapitel.

Anzumerken ist, daß von einigen Autoren immer wieder auf die Schwierigkeit hingewiesen wird, bei der chronischen H-NANB eindeutig zwischen lang-protrahiert verlaufenden Formen, chronisch-persistierender CPH-NANB mit vermehrter entzündlicher Aktivität und den bei der CAH-NANB häufiger beschriebenen weniger stark entzündlich verlaufenden Formen zu unterscheiden (Übersicht bei BIANCHI 1983b).

In den folgenden Abschnitten werden nur die von der allgemein anerkannten Norm abweichenden histologischen Befunde diskutiert, da viele der histologischen Einzelphänomene bereits im vorhergehenden Kapitel bei der Besprechung der akuten H-NANB in ihrer pathogenetischen und pathophysiologischen Bedeutung diskutiert worden sind.

Die bei der akuten H-NANB besprochenen Veränderungen (Vorherrschen von mesenchymalen Veränderungen = Mononukleose-Typ; Vorherrschen von Parenchym-Veränderungen = Eosinophile-Körper-Typ) werden auch bei der chronischen H-NANB beschrieben (DIENES et al. 1982; BIANCHI 1983b).

4.2.1. Chronisch - persistierende Hepatitis (CPH-) NANB

Anerkannte histologische Kriterien der virusbedingten CPH (BIANCHI et INTERNATIONAL GROUP 1977; THALER 1982b; BIANCHI 1983b):

Konstante Befunde:

erhaltene Läppchenstruktur - chronische, überwiegend lymphozytäre portale Entzündung - Fehlen von Mottenfraßnekrosen - geringe fokale intralobuläre Entzündung

Inkonstante Befunde:

geringe/mäßige portale Fibrose mit Septenbildung - portale Lymphfollikel - Gallengangalteration vom "Hepatitis-Typ" - Zirrhose

In der Literatur wird die CPH-NANB nur ausnahmsweise ausführlicher und getrennt von den anderen chronischen Verlaufsformen mit ihren morphologischen Veränderungen beschrieben.

4.2.1.1. Befunde an den Portalfeldern

Wir fanden keine Unterschiede in der **Breite** und im **Fibrosegrad** der Portalfelder zwischen CPH-B und -NANB.

In der Literatur gibt es ebenfalls keine derartigen Berichte.

Gegenüber der CPH-B zeigten unsere Fälle mit CPH-NANB eine - allerdings nur sehr geringe - Vermehrung der **periportal**en Maschendrahtfibrose (vgl. Kap. 4.1.1).

Mottenfraßnekrosen gehören per definitionem nicht zur CPH.

In der früheren Definition der CPH (DeGROOTE et al. 1968) wurde eine geringe Anzahl von Motenfraßnekrosen toleriert. Folgebiospien zeigten jedoch, daß fast alle Fälle mit geringen Motenfraßnekrosen schließlich doch in eine CAH mündeten, während diejenigen ohne derartige Nekrosen persistierende Hepatitiden blieben. Deshalb werden heute diese Fälle als "minimal-aktive CAH" bezeichnet (DeGROOTE et al. 1974; BIANCHI 1983b).

Peripolese fand sich in unserem Material bei der CPH-NANB etwas seltener in mittelgradiger Ausprägung (8 %) als bei der CPH-B (17 %).

Dies stimmt mit der Meinung vieler Autoren überein, daß die chronische H-NANB insgesamt eine geringere entzündliche Aktivität als die chronische H-B zeigt (DIENSTAG 1983a).

Eine **porto-portale Septenbildung** gilt bei der CPH als prognostisch ungünstiges Zeichen (GERBER et al. 1974), d.h. man findet in dieser Gruppe später häufiger Übergänge in eine CAH. Die Septenbildung kann auch Restzustand nach immunsuppressiver Therapie einer CAH sein (CZAJA et al. 1981) und ist in diesem Fall prognostisch zumindest unsicher.

Bei unseren Patienten mit CPH-NANB zeigten 10 (= 40 %) eine überwiegend geringe Tendenz zur Ausbildung porto-portaler Septen (6 x sporadische H-NANB; 4 x PTH-NANB). Dies ist etwas häufiger als bei der Kontrollgruppe mit CPH-B (1 Patient = 3 %).

Bei 4 dieser NANB-Patienten waren die Transaminasenwerte im Serum (GPT) höher als 100 U/l, bei 6 Patienten fanden sich gleichzeitig verstärkte Gallengangalterationen (s.u.).

Die **portalen entzündlichen Infiltrate** sind bei der CPH stärker lymphozytär als histiozytär geprägt (BIANCHI 1983b), was wir in unserer Untersuchung für die CPH-NANB andeutungsweise bestätigen können.

Die CPH-B zeigt im Vergleich dazu allerdings in unserem Material eine etwas stärker histiozytär-geprägte portale Entzündung.

Neutrophile und eosinophile Granulozyten konnten wir nur selten nachweisen, letztere in etwas höherer Anzahl bei CPH-NANB als bei CPH-B, und somit diesbezüglich der Vergleichsgruppe der nichtviralen toxischen Hepatitis ähnlicher. Angaben in der Literatur finden sich in dieser Hinsicht nicht.

Bei Zunahme der entzündlichen Aktivität im Portalfeld kommt es auch zu vermehrtem Auftreten von **Plasmazellen** (THALER 1982b).

Bei 45 % unserer Fälle mit CPH-B war ein geringer Plasmazellanteil (gegenüber 20 % der Patienten mit CPH-NANB) vorhanden. Dies korreliert mit der insgesamt etwas stärkeren entzündlichen Aktivität bei den Patienten mit CPH-B.

Lymphfollikel stellen ein nicht so seltenes Begleitinfiltrat bei CPH dar, eine sichere prognostische Bedeutung ist nicht bekannt (THALER 1982b).

Wir sahen gut ausgebildete Lymphfollikel etwas häufiger bei der CPH-NANB (24 %) als bei der CPH-B (10 %).

Es stellt sich hier die Frage, ob die in unserem Material vorliegende Kombination

- geringere entzündliche Aktivität - mehr Lymphozyten als Histiozyten - weniger Plasmazellen - mehr Lymphfollikel bei CPH-NANB und
- stärkere entzündliche Aktivität - mehr Histiozyten als Lymphozyten - mehr Plasmazellen - weniger Lymphfollikel bei CPH-B

der morphologische Ausdruck einer bestimmten, im Vordergrund stehenden immunologischen Reaktionsweise bei den beiden Hepatitisformen sein könnte. Wir werden auf diesen Aspekt bei der Diskussion der CAH-NANB näher eingehen.

Gallengangsepithelläsionen vom "Hepatitis-Typ" nach POULSEN/CHRISTOFFERSEN werden, wie bei der akuten, so auch bei der chronischen H-NANB, als typisch, aber fakultativ von einigen Untersuchern beschrieben (BIANCHI et al. 1983), von anderen jedoch nicht vermehrt gefunden (DIENES et al. 1982). Ihre prognostische Bedeutung wurde bereits in Kapitel 4.1.1 besprochen.

Wir fanden diese ausgeprägten (Grad-3-) Gallengangalterationen bei unseren Fällen mit CPH-NANB signifikant häufiger ($p < 0.05$) als bei der Vergleichsgruppe mit CPH-B. Ob dies eine Beziehung zum weiteren Verlauf bei den entsprechenden Patienten hat, wird in einer späteren Untersuchung geklärt werden.

Eine **Proliferation portaler Gallengänge** in der Randzone zum Leberparenchym konnten wir bei der CPH-NANB deutlich öfter ($p < 0.05$) als bei der CPH-B nachweisen. Unterschiede zwischen den ätiologisch verschiedenen Formen der H-NANB lagen nicht vor.

4.2.1.2. Befunde am Leberparenchym

Bei einigen parenchymatösen Veränderungen (Pleomorphie der Leberzellen und -kerne, Nukleolenvergrößerung, Ballonierung) fanden wir keine Unterschiede zwischen CPH-NANB und CPH-B.

Es wird jedoch mehrfach betont, daß die akute H-NANB und die leichtverlaufende chronische H-NANB teilweise nicht unterscheidbare Übergänge zeigen, d.h. die lobulären Parenchymalterationen sind bei der chronischen H-NANB oft etwas lebhafter als bei Vergleichsfällen von chronischer H-B (BIANCHI et al. 1983; KRYGER 1983).

Die **eosinophile Leberzellveränderung**, ein bei akuter H-NANB (s.d.) häufig beschriebener Befund, wird auch oft bei chronischer H-NANB gefunden (DIENSTAG et al. 1983b).

In unserem Material war diese Läsion etwas häufiger bei CPH-NANB (44 %) als bei CPH-B (34 %) zu finden. Sie war meist assoziiert mit Gallengangalterationen.

Eosinophile Körper und **Leberzellnekrosen vom lytischen Typ** konnten wir

ebenfalls etwas häufiger bei der CPH-NANB - verglichen mit der CPH-B - zu finden. Sie traten allerdings selten gemeinsam mit der eosinophilen Veränderung auf.

Wie bei der akuten H-NANB fanden wir auch bei fast der Hälfte der Patienten mit CPH-NANB eine überwiegend mäßiggradig ausgeprägte **Leberzellverfettung**, und zwar fast ausschließlich bei den Patienten mit sporadischer CPH-NANB.

In der Vergleichsgruppe mit CPH-B war die Verfettung deutlich geringer ($p < 0.05$) ausgeprägt. Dies entspricht auch den Befunden anderer Autoren (DIENES et al. 1982; BIANCHI et al. 1983; DESMET 1984).

Peribiliäre Zytoplasmabasophilie und **Ballonierung** der Leberzellen fanden sich selten. Sie waren in der Kontrollgruppe mit CPH-B etwas stärker ausgebildet.

Eine **Cholestase** war nicht - eine **Siderose** nur gering - ausgebildet. Letztere konnte man bei CPH-B etwas häufiger finden. Entsprechende Befunde fanden sich nicht in der Literatur.

4.2.1.3. Befunde am intralobulären Mesenchym

Insgesamt gesehen waren in unserem Material die Veränderungen sowohl am intralobulären Mesenchym bei der CPH-NANB, als auch bei der Kontrollgruppe mit CPH-B nur gering ausgebildet.

Dies entspricht den Mitteilungen anderer Autoren und ist wohl auch per definitionem nicht anders zu erwarten.

Unterschiede fanden wir beim **Anteil der Histiozyten** (CPH-B mehr als CPH-NANB), **neutrophilen und eosinophilen Granulozyten** (CPH-NANB mehr als CPH-B) und bei der **Sternzellproliferation** (CPH-NANB deutlich mehr als CPH-B).

Die Fälle mit CPH-NANB zeigten eine deutlich ($p = 0.05$) vermehrte **Fibrose der Zentralvenenregion**, verglichen mit der CPH-B.

4.2.2. Chronisch - aggressive Hepatitis (CAH-) NANB

Anerkannte histologische Kriterien der virusbedingten CAH (BIANCHI et INTERNATIONAL' GROUP 1977; THALER 1982b; BIANCHI 1983b):

Konstante Befunde:

Portalfelder verbreitert, fibrosiert - Läppchenstruktur teilweise gestört - chronische portale und periportale, überwiegend lymphozytäre Entzündung - Mottenfraßnekrosen - fokale intralobuläre Entzündung

Inkonstante Befunde:

Periseptale Mottenfraßnekrosen - aktive und passive Septen - Zeichen der akuten lobulären Hepatitis - Brückennekrosen - Gallengangalteration vom "Hepatitis-Typ" - Zirrhose

4.2.2.1. Befunde an den Portalfeldern

Portalfeldverbreiterung, portale und periportale Fibrose werden in der Literatur meist nur summarisch als Teil der portalen Entzündung abgehandelt, wobei es generell heißt, daß die CAH-NANB sehr ähnliche (THORNE et al. 1982), aber geringer ausgeprägte (DIENSTAG 1983a; KRYGER 1983) Veränderungen (im Vergleich zur CAH-B) zeigt.

In unserer Untersuchung sind die Portalfelder bei CAH-NANB deutlich breiter als bei der Vergleichsgruppe mit CAH-B.

Der Grad der portalen und periportal (Maschendraht-) Fibrosierung zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Virushepatitisformen und der nichtviralen toxischen Hepatitis.

Die Menge der Mottenfraßnekrosen war in unserem Material bei beiden Virushepatitisgruppen gleich hoch und überwiegend mittelgradig, selten auch höhergradig, unabhängig vom Infektionsmodus.

BERMAN et al. (1979) sahen bei ihren CAH-NANB dagegen bei der PTH eher eine mildere Aktivität als bei den sporadischen Fällen.

Die **Peripolese**, eine Frühform oder Vorstufe der Mottenfraßnekrosen, bei der die Lymphozyten und Histiozyten in engen Kontakt zu (virusinfizierten ?) Hepatozyten treten, ohne daß bereits Leberzellnekrosen ausgebildet sind, und die somit eine erste Stufe der immunologischen Reaktion darstellt (KERR et al. 1979), findet sich bei der CAH-NANB deutlich seltener ($p = 0.05$) als bei unserer Kontrollgruppe mit CAH-B. Allerdings ist bei der CAH-B auch der Anteil an Histiozyten größer (s.u.). Analoge Angaben finden sich nicht in der Literatur.

Wir sahen, wie bereits ausgeführt, eine ähnliche, wenn auch nicht so deutliche Tendenz bei den CPH, allerdings nicht bei den akuten Hepatitiden.

Dies kann als Hinweis für eine zumindest partiell unterschiedliche immunologische Reaktionsweise bei den chronischen Verlaufsformen der H-NANB und der H-B gesehen werden (s.u.).

Porto-portale Brückenbildung (Brückennekrosen) ist nach DIENSTAG (1983a) ein nicht so häufiger Befund bei CAH-NANB.

Wir können dies nicht bestätigen und fanden bei 28 % der Fälle mit CAH-NANB - gegenüber 10 % der Fälle mit CAH-B - eine deutliche porto-portale Brückenbildung, unabhängig vom Infektionsmodus. Signifikante Unterschiede waren allerdings nicht vorhanden.

Auch in der detaillierten Studie von THORNE et al. (1982) zeigte die CAH-NANB eine etwas stärkere Tendenz zur Brückenbildung.

Diese Befunde müssen nicht dagegen sprechen, daß der Verlauf der chronischen H-NANB insgesamt milder ist und seltener Zirrhen ausgebildet werden als bei chronischer H-B (BIANCHI 1983b), da Brückennekrosen, solange sie nicht die Läppchenarchitektur zerstören, nur ein Indikator für die Elimination virusantigenhaltiger Leberzellen sind (MONDELLI et al. 1984).

Die **portale Entzündung** zeigt in ihrer Gesamtstärke zwischen CAH-NANB und CAH-B keinen wesentlichen Unterschied. Unsere Ergebnisse decken sich hier mit denen von THORNE et al. (1982).

Die zelluläre Zusammensetzung zeigt allerdings in unserem Material eine Prädominanz von Histiozyten bei der CAH-B (43 %) gegenüber der CAH-NANB (28 %), während der Anteil an Lymphozyten etwa gleich ist.

Ähnliche Verhältnisse fanden wir auch bei unseren Fällen mit CPH und

akuter Hepatitis.

Ob diese Befunde Ausdruck einer bestimmten, bei der jeweiligen Hepatitisform im Vordergrund stehenden immunologischen Reaktionsform sind, ist allerdings mit unserer ausschließlich lichtmikroskopisch getragenen Untersuchung nicht eindeutig zu beantworten.

MILLER et al. (1977) fanden immunhistologisch in Lebergewebe mit akuter H-B eine markante Dominanz von T- gegenüber B-Lymphozyten in den entzündlichen Infiltraten. Die Untersuchungen von EGGING et al. (1982) und PAPE et al. (1983) bestätigen im Wesentlichen diese Befunde. Analoge Erhebungen am Lebergewebe sind bisher für die H-NANB nicht mitgeteilt. Störungen in der Helper- und Suppressor-T-Zellfunktion mit gleichzeitiger humoraler Immundefektbildung sind bei chronischer H-NANB im peripheren Blut beschrieben (COOKSLEY et al. 1981, 1982). PORALLA et al. (1984) fanden eine stärkere zelluläre Zytotoxizität gegen autologe Hepatozyten bei akuter und chronischer H-NANB im Vergleich zu CAH-B.

Diese Befunde könnten für eine stärker T-Zell-abhängige Immunität bei der H-NANB sprechen, was mit der lichtmikroskopisch zu beobachtenden Verteilung der Entzündungszellen, wie sie oben beschrieben ist, korrelieren kann.

Bei den Granulozyten findet sich kein Unterschied zwischen CAH-NANB und -B, während erwartungsgemäß die Neutrophilen bei dem Vergleichskollektiv mit nichtviraler toxischer Hepatitis deutlich dominieren.

Plasmazellen sind in unserem Material bei der CAH-NANB in signifikant ($p < 0.05$) geringerer Zahl als bei der CAH-B nachweisbar.

Auch dieser Befund korreliert zu den bei der CPH und der akuten Hepatitis erhobenen und unterstützt die These einer geringeren B-Immunität im Ablauf der H-NANB, verglichen mit der H-B. In diesem Zusammenhang auftauchende Fragen nach weiterführenden Untersuchungen werden im Anschluß an dieses Kapitel besprochen.

Lymphfollikel sind bei der CAH-NANB seltener als bei der CAH-B nachweisbar, kommen jedoch auch bei Letzterer nicht häufig vor.

Die Gallengangepithelalteration (POULSEN/CHRISTOFFERSEN) wird von einigen Autoren als besonderes Charakteristikum der H-NANB angesehen (aus-

fürhliche Besprechung siehe Kap.4.1.1) und gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen.

Dies ist in gewisser Hinsicht widersprüchlich, da andererseits der Verlauf der H-NANB auf lange Sicht insgesamt zwar länger, aber milder gegenüber der H-B ist. Zirrhosen entwickeln sich ebenfalls bei der H-NANB seltener (DIENSTAG 1983; BIANCHI 1983b).

Wir fanden auch in unserem Material bei der CAH-NANB, und hier besonders bei den PTH, häufiger schwere Gallengangalterationen (17 %) als bei der CAH-B. Diese alternativen Läsionen traten besonders bei Fällen mit stärkerer portaler Entzündung, vermehrten Mottenfraßnekrosen sowie mit vermehrter Brückenbildung auf.

Ob auch bei uns eine Korrelation zu den Verläufen im jeweiligen Fall besteht, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen, wird allerdings Gegenstand einer weiteren prospektiven Studie sein.

In den Randbereichen zum Parenchym (Grenzlamelle) fanden wir bei beiden Virushepatitisformen eine überwiegend mäßiggradig ausgeprägte **Proliferation kleiner Gallengänge**, allerdings etwas seltener bei der CAH-NANB als bei der CAH-B.

4.2.2.2. Befunde am Leberparenchym

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (THORNE et al. 1982; DIENES et al. 1982; KRYGER 1983; DIENSTAG 1983b) fanden wir eine geringere ($p < 0.05$) **Leberzellpleomorphie** bei der CAH-NANB, verglichen mit der CAH-B.

Eine besondere Betonung der **Nukleolen ("bull's eye")**, wie sie von POULSEN (1980) beschrieben wurde, konnten wir nicht feststellen.

Wie von anderen Autoren (POPPER et al. 1980; DIENES et al. 1982; BIANCHI 1983b) bei akuter und chronischer H-NANB beschrieben, fanden auch wir in unseren Fällen mit CAH-NANB häufiger (nicht signifikant) **eosinophile Zytoplasmaveränderungen** der Hepatozyten (11 % Grad 3-Läsion bei CAH-NANB gegenüber nur mittelgradigen Veränderungen bei CAH-B).

Auch in unserem Material war eine begleitende "Satellitose" von Lymphozyten in der Umgebung solcher Zellläsionen seltener als bei der CAH-B.

Wie bereits weiter oben ausgeführt, kann dies Ausdruck einer andersgerichteten Immunreaktion gegen die Leberzelle bei H-NANB sein.

Eosinophile Körper ("Councilman-bodies") waren in unserer Untersuchung seltener bei CAH als bei akuter Hepatitis nachweisbar, Unterschiede zwischen der H-B und der H-NANB waren hierbei nicht vorhanden.

Leberzellnekrosen vom lytischen Typ sind in unserer Untersuchung bei den chronischen Hepatitiden sowohl bei den CPH als auch bei den CAH häufiger bei H-NANB als bei H-B nachweisbar. Bei den akuten Hepatitiden besteht ein umgekehrtes Verhältnis.

Auch bei der CAH-NANB wird von der Mehrzahl der Autoren eine vermehrte **Verfettung** der Hepatozyten beschrieben (POPPER et al. 1980; BAMBER et al. 1981; DIENES et al. 1982; KRYGER 1983; DIENSTAG 1983a; DESMET 1984). Bei anderen Autoren (THORNE et al. 1982; BIANCHI 1983b) finden sich bezüglich der CAH-NANB keine eindeutigen Aussagen in dieser Hinsicht.

In unserem Untersuchungsmaterial war eine Fetteinlagerung in den Hepatozyten bei der CAH-NANB ebenfalls deutlich häufiger ($p < 0.05$) als bei der CAH-B vorhanden. Lediglich die nichtvirale toxische Hepatitis zeigt eine noch ausgeprägtere Verfettung der Hepatozyten. Die Zellverfettung ist nicht korreliert mit der entzündlichen Aktivität der jeweiligen Hepatitis. Sie ist jedoch stärker ausgeprägt bei Patienten mit PTH-NANB. Dies könnte mit der höheren Infektivitätsdosis bei dieser Übertragungsart zusammenhängen (DESMET 1984).

Die **peribiliäre Basophilie** der Hepatozyten ist bei der CAH-NANB deutlich geringer als bei der CAH-B. Eine ähnliche Konstellation haben wir bereits bei den akuten Hepatitiden besprochen.

Die anderen Veränderungen am Leberparenchym (**Ballonierung, Cholestase, Siderose**) zeigten keine wesentlichen Unterschiede bei den beiden Virushepatitisgruppen.

Auch andere Untersucher, bei denen diese Veränderungen gesondert aufgeführt werden, beschreiben keine Differenzen bezüglich der einzelnen Hepatitisformen (BAMBER et al. 1981; THORNE et al. 1982).

Hepatozelluläre Riesenzellen, wie sie THALER (1982a) bei 6 erwachsenen Patienten mit HBV-negativer Hepatitis beschrieben hat, konnten wir in keinem Fall nachweisen.

4.2.2.3. Befunde am intralobulären Mesenchym

Der Grad der mesenchymalen Aktivität der unterschiedlichen Virushepatitiden wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt.

THORNE et al. (1982) sahen bei ihren Vergleichsuntersuchungen eine insgesamt geringere Aktivität bei der CAH-NANB, verglichen mit der CAH-B. Sie differenzierten allerdings die hierbei beteiligten Zellen nicht näher.

DIENES et al. (1982) betonen eine verstärkte sinusoidale Zellvermehrung, die an eine Mononukleose erinnert, bei NANB-Hepatitis. Ein ähnliches Bild sahen auch POPPER et al. (1980) bei ihren Untersuchungen von Lebergewebe NANB-infizierter Schimpansen.

Wir fanden bei unseren Patienten mit CAH-NANB - insgesamt gesehen - eine deutlich ($p < 0.05$) geringere Aktivierung sinusoidaler Zellinfiltrate (Lymphozyten, Histiocyten) als bei der CAH-B.

Plasmazellen waren intralobulär bei der CAH-NANB praktisch nicht nachweisbar. Dagegen sind sie, wie bereits bei der portalen Entzündung beschrieben, auch intralobulär bei der CAH-B in der Hälfte der untersuchten Fälle zumindest in geringer Anzahl vorhanden.

Die Bedeutung dieser speziellen Zellpopulation wurde bereits weiter oben diskutiert.

Neutrophile und eosinophile Granulozyten fanden sich sowohl bei CAH-NANB als auch bei CAH-B nur selten. Sie sind aber deutlich häufiger bei den nichtviralen toxischen Hepatitis.

Die Sternzellproliferation war bei unseren Fällen mit CAH-NANB deutlich ($p < 0.05$) geringer ausgeprägt als bei CAH-B.

Zeroidpigmentbeladene Makrophagen treten sowohl bei der CAH-NANB als auch CAH-B nur selten auf.

Die Bedeutung der Zentralvenensklerose ist bisher nicht eindeutig ge-

klärt. Sie kommt etwas häufiger bei der toxischen Hepatitis (THALER 1982b) vor.

Wir fanden sie bei unseren Fällen mit CAH-NANB etwas seltener als bei CAH-B.

4.3. Elektronenmikroskopische Befunde bei akuter und chronischer Hepatitis NANB

Elektronenmikroskopische Untersuchungen sind bei der morphologischen Charakterisierung "neuer" Krankheiten unerlässlich. Dabei ist von besonderem Wert, wenn lichtmikroskopische Befunde ultrastrukturell und umgekehrt elektronenmikroskopische Befunde lichtmikroskopisch möglichst am gleichen Material verglichen und gegebenenfalls untermauert werden können.

Wir haben aus diesem Grunde entsprechend asserviertes Lebergewebe von Patienten mit akuter und chronischer H-NANB auch elektronenmikroskopisch untersucht, allerdings aus Gründen der Limitierung des Umfangs der Untersuchung keine Vergleiche mit Hepatitis B oder nichtviralen Lebererkrankungen vorgenommen.

Im folgenden Abschnitt werden die akute und chronische H-NANB mit ihren gefundenen ultrastrukturellen Veränderungen gemeinsam diskutiert, da an der Leberzelle selbst keine wesentlich unterschiedlichen Befunde in den verschiedenen Krankheitsstadien zu erwarten sind.

Einige der Veränderungen entsprechen denen bei H-B. Im Folgenden sollen nur besondere und abweichende Veränderungen ausführlicher diskutiert werden.

4.3.1. Befunde im Leberzellzytoplasma

Im Jahre 1979 wurden erstmals besondere, bis dahin nicht bekannte zytoplasmatische Doppelmembranstrukturen von zylindrischer Form in den Zisternen des ER der Leberzellen bei Schimpansen beschrieben, die mit Serum von Patienten mit akuter H-NANB infiziert wurden (SHIMIZU et al.

1979; JACKSON et al. 1979) - (vgl. Kap. 1.6. Abb.1).

SHIMIZU et al. postulierten damals bei Vergleichen ihrer gleichzeitig erhobenen Befunde im Leberzellkern (s.d.) mit den inokulierten Seren, daß zwei unterschiedliche Erreger als Ursache der Zytoplasma- bzw. Kernveränderungen in Frage kommen. Dieses Postulat wurde von den meisten späteren Untersuchern übernommen.

Inzwischen wurde Restmaterial des Lebergewebes der damals infizierten Schimpansen weiter aufgearbeitet. Man fand jetzt bei dem Schimpansen, der mit nur einem Inoculum infiziert wurde, gleichzeitig die typischen zytoplasmatischen ("F-changes") und intranukleären ("H-changes") Partikel (POPKIN et al. 1984). Es besteht also kein Zusammenhang mit unterschiedlichen Erregern.

Die charakteristischen tubulären Strukturen wurden in den folgenden Jahren von weiteren Untersuchern in der frühen Hepatitisphase des NANB-infizierten Schimpansen vor Erreichen des TA-Gipfels gefunden (siehe Kap. 1.6.).

Ähnliche Veränderungen fand man inzwischen in Leberzellen von HBsAg-Carrier-Schimpansen, die mit sog. Delta-Agens (KAMIMURA et al. 1983) und in Pflanzenzellen, die mit RNS-Viren infiziert wurden (DESMET 1983) sowie in Lymphozyten von Patienten mit AIDS (SCHAFF et al. 1983) und bei adulter T-Zell Leukämie (DESMET 1984).

Diese Befunde sprechen nicht gegen eine bestimmte Spezifität. Erst kürzlich wurde im Serum von Patienten mit H-NANB das für Retroviren charakteristische Enzym Reverse Transskriptase entdeckt (SETO et al. 1984). Dies ist ein wichtiges Indiz dafür, daß der (ein) Erreger der H-NANB zur Gruppe der HTL-Viren, denen auch der mutmaßliche AIDS-Erreger zugerechnet wird, gehört.

In ihrer typischen Form (siehe Kap.1.6. Abb.1) wurden diese Strukturen allerdings in menschlichen Leberzellen bisher nicht beschrieben. Auch in unserem Material waren diese Zytoplasmatusbuli nicht nachweisbar. Ein Grund dafür kann sein, daß unser humanes Gewebe wie auch das Material der meisten anderen Untersucher aus naheliegenden Gründen nicht in der präklinischen akuten Krankheitsphase, sondern in der abklingenden Phase der Erkrankung (ca. 6. Krankheitswoche) entnommen wurde.

Beim infizierten Schimpansen finden sich diese Veränderungen nur in der präklinischen Krankheitsphase (DIENSTAG 1983b).

Wir fanden häufig eine zystische und zisternale Dilatation des ER, die besonders in lichtmikroskopisch balloniert erscheinenden Zellen ausgeprägt ist und bis zu lamellärer Umstrukturierung mit Ausbildung fingerabdruckähnlicher Muster (vgl. Kap.3.4. Abb.3) gehen kann.

Diese Veränderungen waren in ca. 50 % aller untersuchten Lebern (ohne besondere Beziehung zur Infektionsart oder zum Krankheitsstadium) nachweisbar. Ursache ist sicher eine Änderung der Semipermeabilität der Leberzellmembran während der (immunologisch bedingten ?) Zellschädigung bei Änderung der Oberflächenantigene virusbefallener Zellen (Trump et al. 1976).

Eosinophil-veränderte Zellen (vgl. Kap.3.3. Abb.2) zeigen eine vermehrte Dichte des Zytoplasmas mit relativer Vermehrung der Mitochondrien, die auch eine stärkere Polymorphie zeigen.

Mikrotubuli von ca. 24 nm Durchmesser und unterschiedlicher Länge, die wir mehrfach bei akuter und chronischer H-NANB in Leberzellen nachweisen konnten (vgl. Kap.3.4. Abb.5/6), sind normalerweise in osmiumfixiertem Gewebe nicht anzutreffen und "demaskieren" sich bei alleiniger Glutaraldehydfixation und Fixierung bei ca. 37°C (DE-PHE 1964). Sie bestehen aus Tubulin, sind kontraktile und treten besonders bei der Zellteilung beim Auseinanderziehen der Chromosomen als lichtmikroskopisch sichtbare "Spindel" in Erscheinung (BRINKLEY et al. 1971). Auch scheinen sie bei Pinozytose und Phagozytose eine "bahnende" Funktion im Zytoplasma zu haben und werden bei neuronalen Tumoren, seltener auch bei anderen Tumoren, gefunden (GHADIALLY 1980).

In menschlichem Lebergewebe wurden sie unseres Wissens bisher in dieser Art nicht beschrieben. DIENES (in: GHADIALLY 1982) fand mikrotubuläre Aggregate in Leberzellen von Schimpansen, die mit Serum von Patienten mit H-NANB infiziert wurden.

Eine interessante Assoziation zwischen dem Auftreten von Mikrotubuli und der Replikation von Reoviren beschreiben HASSAN et al. (1965) bei

Reovirus-Myokarditis und JENSON et al. (1965) bei Reovirus-Enzephalitis.

Wir weisen in diesem Zusammenhang auf eine kürzlich erschienene Publikation von PRINCE et al. (November 1984) hin, die in Leberzellkulturen, die mit NANB-Serum infiziert wurden, die Replikation von Reoviren nachgewiesen haben und diesen Erreger zumindest für einen Teil der NANB-Hepatitis für verantwortlich halten.

Eine andere Form von mikrotubuloretikulären Komplexen konnten wir in Hepatozyten bei einem Patienten mit akuter sporadischer (medizinisches Personal) H-NANB finden (vgl. Kap.3.4. Abb.7a,b).

Diese offenbar an das endoplasmatische Retikulum angelehnt vorkommenden Komplexe wurden bisher in Zellen virusbedingter Tumoren (Rous-Sarkom, Burkitt-Lymphom) (GHADIALLY 1982), bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (GYORKEY et al. 1972) und vereinzelt auch in anderen Körperzellen (GHADIALLY 1982) nachgewiesen.

Von mehreren Untersuchern werden sie in Verbindung zu viralen Infektionen gebracht, doch ist ihre Virusgenese bisher nicht gesichert.

In Leberzellen von Schimpansen, die mit Serum von Patienten mit H-NANB infiziert wurden, konnten diese mikrotubuloretikulären Komplexe mehrfach nachgewiesen werden (JACKSON et al. 1979; SHIMIZU et al. 1979; PFEIFER et al. 1980).

In menschlichem Lebergewebe mit H-NANB sind sie von anderen Autoren bisher nicht beschrieben worden.

Diese mikrotubulären Komplexe sind offenbar eine besondere Antwort des endoplasmatischen Retikulums auf besondere pathologische Situationen, eingeschlossen virale und neoplastische Erkrankungen. Eine direkte Beziehung zu bestimmten Viren konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden (GHADIALLY 1982).

Andere, häufig in unserem Material vorkommende Veränderungen des Leberzellzytoplasmas, wie Fettvakuolen, Vermehrung lamellärer Körper, Lipofuszinvermehrung, stellen Äquivalente bereits lichtmikroskopisch nachweisbarer unspezifischer Veränderungen dar (Verfettung, peribiliäre Basophilie) und kommen häufig bei H-NANB vor (vgl. Lichtmikroskopie).

Die Mitochondrien zeigen in bis zu 50 % unserer Fälle mit akuter und chronischer H-NANB teilweise ausgeprägte **alterative Veränderungen**, die bereits von der Hepatitis B her bekannt sind (TRUMP et al. 1976; GHADIALLY 1982): **vermehrte Matrixkondensation, Zunahme der Pleomorphie mit Dilatation des intercrystalen Raumes, stärkere Granulierung und Megamitochondrienbildung mit Kristalleinlagerungen** (vgl. Kap.3.4. Abb. 10-13).

Diese Veränderungen sind Ausdruck der zellulären und damit auch mitochondrialen Schädigung und kommen in der menschlichen Leber außer bei Virushepatitis auch bei Verschlußikterus, Alkoholismus, Diabetes mellitus, Morbus Weil, Amyloidose, Morbus Wilson, Pilzvergiftung und in Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva vor (DAVID 1964; JOHANNESSEN 1979).

4.3.2. Befunde an den Leberzellkernen

Neben uncharakteristischen Veränderungen, wie Schrumpfungen mit Membrandilatation, Chromatinkondensation und -Margination sowie vakuoläre Inklusion zeigen eine Anzahl von Leberzellen **parakristalline Kerneinschlüsse** in unterschiedlicher Ausprägung (vgl. Kap.3.4. Abb.16-19).

Wir konnten diese "Partikel" bei 28 % der akuten H-NANB, 14 % CPH-NANB und 25 % CAH-NANB nachweisen. Sie haben einen Durchmesser von ca. 25-28 nm und liegen in Gruppen, gut zu unterscheiden von den deutlich größeren Perichromatingranula und den kleineren Interchromatinpartikeln. Diese Partikel wurden erstmals von SHIMIZU et al. (1979) und Jackson et al. (1979) in Leberzellkernen von Schimpansen, die mit Serum von Patienten mit H-NANB infiziert wurden, nachgewiesen.

In den folgenden Jahren wurden sie von zahlreichen weiteren Untersuchern im Zusammenhang mit H-NANB-Infektionen sowohl bei Schimpansen als auch beim Menschen beschrieben (GMELIN et al. 1980; TSIQUAYE et al. 1981; BURK et al. 1981; BUSACHI et al. 1981; BAMBER et al. 1981; u.a.m.). Lange bestanden kaum Zweifel an der virus-abhängigen bzw. virus-spezifischen Natur dieser Partikel.

Außerdem wurden sie 1981 (FEINSTONE et al.) in einem fibrösen Histiozytom, sowie 1982 (ANDERSON et al.) in einem Leberzellkarzinom gefunden.

In letzter Zeit mehren sich Mitteilungen über den Nachweis dieser Partikel auch in Leberzellkernen bei Hepatitis A, B und einigen nicht-viralen Lebererkrankungen (DevOS et al. 1983; SPICHTIN et al. 1984) sowie in nicht-parenchymatösen Leberzellen (Endothelzellen, Kupffer-Zellen, Ito-Zellen und Fibroblasten) bei viralen und nicht-viralen Lebererkrankungen (DevOS et al. 1984).

BUSACHI et al. (1984) meinen allerdings, daß ein bestimmter Typ dieser Partikel mit besonderer Lagerung (Devos-Typ 2) nur bei Hepatitis NANB und einigen (superinfizierten ?) Fällen von Hepatitis B vorkommen. Die von uns gefundenen Partikel entsprechen diesem Typ. Wir konnten sie lediglich in der obengenannten Häufigkeit in Leberzellkernen nachweisen, nicht aber in nicht-parenchymatösen Leberzellen. Kontrolluntersuchungen bei nicht-viralen Lebererkrankungen oder bei Hepatitis B konnten wir allerdings nicht durchführen.

4.3.3. Befunde in den Sinusoiden

Neben uncharakteristischen Veränderungen wie **Lipideinlagerung und Siderose von Sternzellen** waren mehrfach enge Beziehungen von Lymphozyten zu Leberzellen ("close-contact") nachweisbar.

Diese enge Anlagerung an die Leberzelle gilt als morphologisches Äquivalent einer (immunologischen) Interaktion zwischen der Effektorzelle (T-Lymphozyt) und der Zielzelle (virusantigenhaltige Leberzelle) (BIANCHI 1983b; MONDELLI et al. 1984).

Wir fanden solche "close-contact"-Lagerung von Lymphozyten in 50 % unserer Präparate mit akuter H-NANB, 23 % der Fälle mit CPH-NANB und 42 % der Fälle mit CAH-NANB (vgl. Kap.3.4. Abb.20 a,b).

Diese Zahlen korrelieren mit dem Grad der Entzündung, der auch lichtmikroskopisch nachgewiesen wurde und stimmen gut damit überein, daß bei den Fällen mit H-NANB häufiger Lymphozyten das Entzündungsinfiltrat bilden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang das bereits gezeigte Auftreten von Mikrotubuli im Bereich der Anlagerungsstelle eines Lymphozyten an einen Hepatozyten. Dies muß man als besonderen Ausdruck einer Membran-

störung oder Schädigung im Anlagerungsbereich werten, da Mikrotubuli sonst nur an Eintrittsporten von Fremdmaterial (Einschleusungszonen bei Pinozytose/Phagozytose) unter Bildung einer intrazellulären "Transportstraße" auftreten (GHADIALLY 1982).

Ein weiterer auffälliger Befund ist die Dilatation der intralobulären Gallekanälchen mit Verminderung oder Verlust der von der angrenzenden Leberzelle gebildeten Zotten (vgl. Kap. 3.4. Abb.22).

Diese Veränderung tritt häufig bei floriden Virushepatitiden auf (TRUMP et al. 1976), ist aber wohl eher eine uncharakteristische Folge der Leberzellschädigung im Rahmen der Erkrankung.

5. AUSBLICK

Bei der vorliegenden Arbeit beschränkten wir uns auf konventionelle morphologische Techniken und versuchten mit ihrer Hilfe soweit wie möglich das morphologische Bild der H-NANB zu verdeutlichen.

Erstrebenswert erscheint bei der Fortführung der Untersuchungen die Anwendung neuer immunologischer Techniken, insbesondere der Immunhistochemie am frischen und fixierten Gewebe.

Bis vor kurzer Zeit konnte man eine Typisierung von Lymphozyten nur an Frischgewebe oder an unmittelbar nach der Entnahme tiefgefrorenen Leberbiopsien mit Hilfe monoklonaler Antikörper durchführen. Mehrere Arbeitsgruppen arbeiten an der Entwicklung von Antisera, die auch an fixiertem Gewebe auswertbare Ergebnisse zeigen. Erst mit Hilfe solcher Antikörper wird man das bereits vorhandene Material weiter aufarbeiten können und tiefere Einblicke in die Immunpathogenese der Hepatitis NANB erhalten.

Eine weitere Aufgabe ist die weitere prospektive Analyse der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Krankengeschichten, um Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen Morphologie, Immunologie und Verlauf der Erkrankung ziehen zu können.

Nach wie vor wird intensiv nach spezifischen Antigen-Antikörper-Systemen in Verbindung mit dem/den Erreger/n der Hepatitis NANB gesucht. Sollte es gelingen, ein derartiges System zu finden, eröffnen sich weitere Möglichkeiten auch in der Erforschung der Immunmorphologie der H-NANB, entsprechend der bereits weit fortgeschrittenen Kenntnis der Immunpathologie der Hepatitis B nach Entdeckung der B-Virus-assoziierten Antigene.

6. ZUSAMMENFASSUNG

89 Leberbiopsien von Patienten mit Hepatitis NANB (akute H-NANB = 46; CPH-NANB = 25; CAH-NANB = 18), 70 Leberbiopsien von Patienten mit Hepatitis B (akute H-B = 20; CPH-B = 29; CAH-B = 21), sowie 26 Leberbiopsien von Patienten mit nichtviraler toxischer Hepatitis wurden lichtmikroskopisch (semiquantitative Einzelmerkmals-Frequenzanalyse) untersucht und miteinander verglichen.

66 Leberbiopsien bei H-NANB wurden elektronenmikroskopisch untersucht (akute H-NANB = 32; CPH-NANB = 22; CAH - NANB = 21).

Bei der Hepatitis NANB fanden sich lichtmikroskopisch insgesamt die typischen Veränderungen einer Virushepatitis, jedoch in etwas milderer Ausprägung. Als wesentliche Besonderheit zeigten sich eine häufigere Leberzellverfettung, bevorzugt lymphozytär geprägte portale und histiozytär geprägte intralobuläre Entzündung und vermehrte Sternzellproliferation.

Elektronenmikroskopisch fanden sich eine ausgeprägte Alteration der hepatozellulären Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums und der Zellkerne. Als Besonderheiten traten mikrotubuläre und tubuloretikuläre Komplexe im Zytoplasma sowie granuläre Inklusionen in den Leberzellkernen auf.

Die akute H-NANB zeigt Unterschiede zur akuten H-B bei:

- Portalfeldbreite (geringer) - Mottenfraßnekrosen (geringer) - portale Lymphozyten (zahlreicher) - portale Histiozyten (geringer) - portale Plasmazellen (geringer) - Gallengangläsion (häufiger) - Gallengangproliferation (gering verstärkt) - Ballonierung und peribiliäre Basophilie der Leberzellen (geringer) - Leberzellverfettung (stärker) - Cholestase (geringer)

Die CPH-NANB zeigt merkbare Unterschiede zur CPH-B bei:

- Gallengangläsion (stärker) - eosinophile Leberzellveränderung (stärker) - Verfettung (stärker) - sinusoidale Entzündung (stärker) - Sternzellproliferation (stärker)

Die CAH-NANB zeigt merkbare Unterschiede zur CAH-B bei:

Portale Plasmazellen (geringer) - eosinophile Leberzellveränderung (häufiger) - Verfettung (stärker) - sinusoidale Entzündung (geringer)

Ähnlichkeiten zwischen H-NANB und nichtviraler toxischer Hepatitis sind, abgesehen von der häufiger nachzuweisenden Leberzellverfettung, nicht vorhanden.

Insgesamt muß gesagt werden, daß die Hepatitis NANB bei größeren Untersuchungszahlen statistische Unterschiede zur Hepatitis B zeigt, im Einzelfall jedoch in der Mehrzahl der Fälle nicht von einer Hepatitis B zu unterscheiden ist.

Nur für die Hepatitis NANB charakteristische histologische Merkmale können nicht aufgezeigt werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aach RD (1978)
Post-transfusion hepatitis in the United States
Proc 1st Int Symp, Viral Hepatitis, Moscow
2. Aach RD, Shields HM, Lander JJ, Perillo RP, Zuckerman GR (1978)
Post-transfusion hepatitis leading to chronic hepatitis
Gastroenterology 75: 732 - 741
3. Aach RD (1982)
Post transfusion hepatitis B and non-A, non-B: an overview
Proc 2nd Int Symp, Viral Hepatitis, Munich
4. Alberti A, Realdi G, Bortolotti F, Cadrobbi R, Barbieri F, Tremolada F, Ongaro G (1981)
Detection by immunofluorescence of an antigen-antibody system in patients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis
Liver 1: 183 - 190
5. Aldor E, Blazek G, Gaul G, Kainz W, Hentschel E, Eder G (1980)
Clinical course of postoperative non-A, non-B hepatitis
Int Symp Hepatitis non-A, non-B, Vienna, Austria
6. Altorfer J, Pirovino M, Bänninger P, Heer M, Grob PJ, Gudat F, Bianchi L, Schmid M (1983)
Langzeitverlauf der sporadischen non-A, non-B Hepatitis: eine biochemische, immunologische und histologische Verlaufsstudie
Schweiz Med Wschr 113: 485 - 487
7. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Feinstone SM, Morrow AG, Moritsugu Y (1975)
Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis
Lancet II: 838 - 841
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H (1978)
Transmissible agent in a non-A, non-B hepatitis
Lancet I: 459 - 463

9. Alter HJ, Purcell RH, Feinstone SM, Holland PV, Morrow AG (1978)
Non-A, non-B hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study
In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R (eds.)
Viral hepatitis
Philadelphia, Franklin Institute Press, pp. 359 - 369
10. Alter HJ (1980)
The dominant role of non-A, non-B in the pathogenesis of post-transfusion hepatitis: a clinical assessment
Clin Gastroenterol 9: 155 - 170
11. Alter HJ, Purcell RH, Feinstone SM, Tegtmeier GE (1982)
Non-A, non-B hepatitis: its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis, and to direct and indirect test methods
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.)
Viral hepatitis, 1981 Int Symp
Philadelphia: Franklin Institute Press, pp. 279 - 294
12. Alter HJ, Gerety RJ, Smallwood LA, Sampliner RE, Tabor E, Deinhardt F, Frösner G, Matanoshi GM (1982)
Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population
J Infect Dis 145: 886 - 893
13. Alter HJ (1982)
Characteristics of the NANB virus(es)
Proc 2nd Int Symp Viral Hepatitis, Munich
14. April M, Tabor E, Gerety RJ (1981)
Animal model of human disease: non-A, non-B hepatitis in chimpanzees
Comp Pathol Bull (AFIP) 13: 3 - 4
15. Arnold W, Reiter HJ, Martini GA, Meyer zum Büschenfelde KH (1980)a
Immunohistological demonstration of hepatitis B and non-A, non-B antigens in liver tissue (direct immunofluorescence)
Int Symp Hepatitis non-A, non-B, Vienna

16. Arnold W, Reiter HJ, Martini GA, Meyer zum Büschenfelde KH (1980)b
Solid phase radioimmunoassay for the detection of non-A, non-B antigen
and antibody
Gastroenterology 79: 1098
17. Ayoola EA, Odelola HA, Johnson AOK (1982)
Primary liver cancer (PLC) after non-A, non-B hepatitis (abstr.)
Hepatology 2: 154
18. Bamber M, Murray AK, Weller IVD, Morelli A, Scheuer PJ, Thomas HC,
Sherlock S (1981)
Clinical and histological features of a group of patients with sporadic
non-A, non-B hepatitis
J Clin Pathol 34: 1175 - 1180
19. Bamber M, Murray JL, Thomas HC (1981)
Ultrastructural features in chronic non-A, non-B hepatitis: a control-
led blind study
J Med Virol 8: 267 - 275
20. Barker LF, Chisari FU, McGrath PP, Dalgard DW, Kirschstein RC, Almeida
JD, Edgington TS, Sharp DG, Peterson MR (1973)
Transmission of type-B viral hepatitis to chimpanzees
J Infect Dis 127: 648 - 662
21. Berg PA (1980)
Epidemiologie und Klinik der non-A, non-B Hepatitis
Dtsch Med Wschr 105: 1404 - 1406
22. Berg PA, Stromp R, Ewers C, Schmeisser W, Dölle W, Flehmig B (1980)
Epidemiologie und Klinik der non-A, non-B Hepatitis. Eine retrospektive
Studie aus den Jahren 1970 - 1976
Dtsch Med Wschr 105: 751 - 755
23. Berman M, Alter HJ, Ishak KG, Purcell RH, Jones EA (1979)
The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis
Ann Int Med 91: 1 - 6

24. Bianchi L, de Groote J, Desmet V, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Wepler W (1971)
Morphologische Kriterien der Virushepatitis
Dtsch Med Wschr 96: 1817 - 1821

25. Bianchi L, DeGroote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Wepler W (1977)
Acute and chronic hepatitis revisited
Lancet II: 914 - 919

26. Bianchi L, Zimmerli-Ning M, Gudat F (1979)
Viral hepatitis
In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds.): Pathology of the liver
Churchill-Livingstone, Edinburgh pp.164 - 191

27. Bianchi L (1983)a
Liver biopsy interpretation in hepatitis: I. Presentation of critical morphologic features used in diagnosis
Path Res Pract 178: 2 - 19

28. Bianchi L (1983)b
Liver biopsy interpretation in hepatitis: II. Histopathology and classification of acute and chronic viral hepatitis/ differential diagnosis
Path Res Pract 178: 180 - 213

29. Bianchi L, Gudat FG (1983)a
Histo- and immunopathology of viral hepatitis
In: Viral hepatitis, laboratory and clinical sciences,
Deinhardt F, Deinhardt J (eds.)
Marcel Dekker Inc. New York, pp. 335 - 382

30. Bianchi L, Spichtin HP, Gudat F (1983)b
Die non-A, non-B Hepatitis. Ein Fortschrittsbericht
Schweiz Med Wschr 113: 478 - 484

31. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S (1965)
A "new" antigen in leukemia sera
J Amer Med Ass 191: 541 - 545
32. Blumberg BS (1980)
The hepatitis B virus
Public health reports 95: 427 - 435
33. Blumberg BS, London WT (1981)
Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma
N Engl J Med 304: 782 - 784
34. Bortolotti F, Realdi G, Cadrobbi P, Crivellaro C, Pornaro E (1982)
Clinical features and evolution of non-A, non-B hepatitis in relation to the epidemiological background
Ital J Gastroenterol 14: 86 - 89
35. Boyer JL, Klatskin G (1970)
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging necrosis (subacute hepatic necrosis)
N Engl J Med 283: 1063 - 1071
36. Bradley DW, Cook EH, Maynard JE, McCaustland KA, Eber JW, Dolana GH, Petzel RH, Kantor RH, Heilbrunn A, Fields DA, Murphy BL (1979)
Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII) materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 3: 253 - 269
37. Bradley DW, Maynard JE, Cook EH, Ling CM, Oberby LR (1980)
Non-A, non-B hepatitis in experimentally infected chimpanzees: cross challenge and electronmicroscopic studies
J Med Virol 6: 185 - 201

38. Bradley DW, Maynard JE, Popper H, Ebert JW, Cook EH, Fields HA, Kemler BJ (1981)
Persistent non-A, non-B hepatitis in experimentally infected chimpanzees
J Infect Dis 143: 210 - 218
39. Bradley DW, Maynard JE, Krawczynski KZ, Popper H, Cook EH, Gravelle CR, Ebert JW (1982)
Non-A, non-B hepatitis in chimpanzees infected with a factor VIII agent: evidence of persistent hepatic disease
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.)
Philadelphia: Franklin Inst Press, pp. 305 - 317
40. Brinkley BR, Cartwright J, jr. (1971)
Ultrastructural analysis of mitotic spindle elongation in mammalian cells in vitro
J Cell Biol 50: 416 - 424
41. Busachi CA, Realdi G, Alberti A (1981)
Ultrastructural changes in the liver of patients with non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 7: 205 - 212
42. Busachi CA, DeGiorgi LB, Alberti A, Tremolada F, Laschi R, Realdi G, Pisi E (1984)
Intranuclear particles in non-A, non-B hepatitis
Hepatology 4: 571 - 574
43. Cabral GA, Marciano-Cabral F, Patterson M, Galen EA, Carithers RL (1981)
Nuclear changes in hepatocytes of patients with non-A, non-B hepatitis
Gastroenterology 81: 120 - 125
44. Careda F, D'Arminio Monforte A, Rossi F, Cultraro D, Lopez S (1982)
Serum immunoglobulins in acute hepatitis (lett.)
Gastroenterology 83: 944

45. Carmichael GP jr, Zahradnik JD, Moyer GH, Porter DD (1979)
Adenovirus hepatitis in immunosuppressed adult patient
Am J Clin Path 71: 352 - 355
46. Chisari Fv, Routenberg JA, Fiala M, Edgington TS (1977)
Extrinsic modulation of human T-lymphocyte E rosette function associated with prolonged hepatocellular injury after viral hepatitis
J Clin Invest 59: 134 - 142
47. Colombo M, Vigano P, Cambieri R, Cargnel A (1980)
Different patterns of peripheral T and B lymphocytes in type A, non-A, non-B and B hepatitis (abstr.)
Ital J Gastroenterol 12: 48
48. Contreras TJ, Lang DJ, Pivacek LE, Valeri CR (1979)
Occurrence of HBsAg, anti-HBs, and anti-CMV following the transfusion of blood products
Transfusion 19: 129 - 136
49. Cooksley WGE, Dusheiko GM, Hoofnagle JH, Jones EA (1981)
The nature of suppressor T cell dysfunction in chronic hepatitis(abstr.)
Hepatology 1: 504
50. Cooksley WGE, Dusheiko GM, Hanson RG, Alter HJ, Jones EA (1982)
Multiple defects of immune regulation in chronic viral hepatitis (abstr.)
Hepatology 2: 724
51. Coursaget P, Maupas Ph, Levin P, Barin F (1979)
Virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis
Lancet II: 8133, 92
52. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A (1981)
Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis
N Engl J Med 304: 5 - 9

53. Dart GC, Kaldor J (1981)
The incidence of liver specific antigens in liver disease
Pathology 13: 579 - 586
54. David H (1964)
Submikroskopische Ortho- und Pathomorphologie der Leber
Berlin: Akademie-Verlag
55. DeGroote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Schmid M, Uehlinger E, Wepler W (1968)
A classification of chronic hepatitis
Lancet II: 626 - 628
56. DeGroote J, Fevery J, Verbrugghe J, Desmet V, Vandenbroucke J (1974)
Less active chronic hepatitis
Ref. V. World Congr Gastroent Mexico
57. Desmet VJ, Devos R (1983)
Ultrastructural findings in non-A, non-B viral hepatitis
in: Hepatology (Falck) 83
2nd Int Congreß Vienna, Oct 13 - 14
58. Desmet VJ (1984)
Morphology of non-A, non-B hepatitis. Fata morgana or facts of tomorrow?
Hepatology (Falck) 14: 7 - 15
59. De-The G (1964)
Cytoplasmic microtubules in different animal cells
J Cell Biol 23: 265
60. Devos R, DeWolf-Peeters C, Fevery J, Desmet V (1981)
Non-A, non-B hepatitis in man: further evidence in favour of hepatitis-B like particles
Liver 1: 298 - 300

61. Devos R, DeWolf-Peeters C, Vanstapel MJ, Callea F, DeGrootte G, Desmyter J, Mortelmans J, Fevery J, DeGrootte J, Desmet VJ (1982)
New ultrastructural marker in hepatocytes in non-A, non-B viral hepatitis
Liver 2: 35 - 44
62. Devos R, Vanstapel MJ, Desmyter J, DeWolf-Peeters C, DeGrootte G, Colaert J, Mortelmans J, DeGrootte J, Fevery J, Desmet VJ (1983)
Are nuclear particles specific for non-A, non-B hepatitis ?
Hepatology 3, 532 - 544
63. Devos R, DeWolf-Peeters C, Vanstapel MJ, Desmyter J, Colaert J, Mortelmans J, Fevery J, Desmet VJ (1984)
Non-A, non-B hepatitis like nuclear particles in nonparenchymal cells of liver
J Infect Dis 149: 453 - 458
64. DeWolf-Peeters C, Devos R, Desmet V, Ray MB, Desmyter J, DeGrootte G, Fevery J, Broeckaert L, DeGrootte J (1981)
Human non-A, non-B hepatitis: ultrastructural alterations in hepatocytes
Liver 1: 50 - 55
65. DeWolf-Peeters C, Devos R, Desmet VJ, Fevery J (1981)
A light microscopic marker of non-A, non-B viral hepatitis
J Clin Path 34: 814
66. Dienes HP (1981)
zit. bei Feinstone SM (1981)
67. Dienes HP, Purcell RH, Popper H, Bonino F, Ponzetto A (1982)
Light microscopic and ultrastructural findings in chimpanzees with dual infections of hepatitis B virus and non-A, non-B agents
in: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.), Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Inst Press, pp. 773 - 774

68. Dienes HP, Popper H, Arnold W, Lobeck H (1982)
Histologic observations in human non-A, non-B hepatitis
Liver 2: 562 - 571
69. Dienstag JL, Feinstone SM, Purcell RH, Hoofnagle JH, Barker LF,
London WT, Popper H, Petersen JM, Kapikjan AZ (1975)
Experimental infection of chimpanzees with hepatitis A virus
J Infect Dis 132: 532 - 245
70. Dienstag JL, Wagner JA, Purcell RH, London WT, Lorenz ED (1976)
Virus-like particles and GB agent hepatitis
Nature 264: 260 - 261
71. Dienstag JL, Alaama A, Mosley JW, Redeker AG, Purcell RH (1977)
Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis
Ann Int Med 87: 1 - 6
72. Dienstag JL, Alter HJ, Bhan AK, Feinstone SM, Purcell RH (1979)
Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis (possible masking
of viral antigen
Lancet I: 1265 - 1267
73. Dienstag JL, Stevens CE, Szmuness W (1981)
The epidemiology of non-A, non-B hepatitis
New York: Academic Press, pp. 119 - 137
74. Dienstag JL, Krotoski WA, Howard WA, et al. (1981)
Non-A, non-B hepatitis after experimental transmission of malaria by
blood inoculation
J Infect Dis 143: 200 - 209
75. Dienstag JL, Bhan AK, Klingenstein RJ, Savarese AM (1982)
Immunopathogenesis of liver disease associated with hepatitis B
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.): Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Institute Press, pp. 221 - 236

76. Dienstag JL (1983)a
Non-A, non-B hepatitis: I. Recognition, epidemiology, and clinical features
Gastroenterology 85: 439 - 462
77. Dienstag JL (1983)b
Non-A, non-B hepatitis: II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention
Gastroenterology 85: 743 - 768
78. Dietrich DT, Tobias H (1982)
The changing spectrum of sporadic hepatitis in high risk groups in New York (abstr.)
Hepatology 2: 739
79. Dietrichson O, Juhl E, Christoffersen P, Elling P, Faber V, Iversen K, Nielsen JO, Petersen P, Poulsen H (1975)
Acute viral hepatitis: Factors possibly predicting chronic liver disease
Acta Pathol Microbiol Scand, Sect A 83: 183 - 188
80. Duermeyer W (1982)
Elisa for the detection of non-A, non-B antigen and antibody
in: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.): Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Inst Press, pg. 669
81. Duermeyer W, Stute R, Hellings JA (1983)
An enzyme-linked immunoabsorbent assay for an antigen related to non-A, non-B hepatitis and its antibody: partial characterization of the antigen and chimpanzee transmission
J Med Virol 11: 11 - 21
82. Eder G, Gudat F, Bianchi L (1982)
Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees (abstr.)
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.)
Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Institute Press, pp. 665

83. Eggink HF, Houthoff HJ, Huitema S, Gips CH, Poppema S (1982)
Cellular and humoral immune reactions in chronic active liver disease.
I. Lymphocyte subsets in liver biopsies of patients with untreated
idiopathic autoimmune hepatitis, chronic active hepatitis B and
primary biliary cirrhosis
Clin Exp Immunol 50: 17 - 24
84. Feinstone SM, Kapikjan AZ, Purcell RH (1973)
Hepatitis A: Detection by immun-electron microscopy of a virus-like
antigen associated with acute illness
Science 182: 1026 - 1028
85. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH (1975)
Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B
N Engl J Med 292: 767 - 770
86. Feinstone SM, Alter HJ, Dienes HP, Purcell RH (1981)
Non-A, non-B hepatitis in chimps and marmosets
J Infect Dis 144: 588 - 598
87. Feinstone SM, Alter HJ, Dienes HP, Purcell RH (1982)
Studies on non-A, non-B hepatitis in chimps and marmosets
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.): Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Inst Press, pp. 295 - 304
88. Fiedler H (1976)
Hepatitis "non-A, non-B" in Nordwestdeutschland
Diagnostik 9: 545 - 547
89. Fogarty International Center Criteria Committee (1976)
Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic
methodology for diseases of the liver and biliary tract
US Government Printing Office
90. French SW (1981)
Nature, pathogenesis and significance of the Mallory body
Sem Liver Dis 1: 217 - 231

91. Gerber MA, Vernace S (1974)
Chronic septal hepatitis
Virch Arch A Path Anat 363: 303 - 309
92. Gerety RJ, Tabor E (1979)
Non-A, non-B hepatitis: Clinical, histological and serological studies
in humans and chimpanzees
Proc 2nd Int Symp Viral Hepatitis, Munich
93. Gerety RJ (Ed) (1981)
Non-A, non-B hepatitis
Acad Press N.Y. London, Toronto, Sydney, San Francisco
94. Gerety RJ (1982)
Epidemiology of sporadic hepatitis non-A, non-B in the United States
Proc 2nd Symp Viral hepatitis, Munich
95. Ghadially FN (1980)
Diagnostic electron microscopy of tumours
Butterworths, London Boston Sydney Wellington Durban Toronto
96. Ghadially FN (1982)
Ultrastructural pathology of the cell and matrix
Butterworths, London Boston Sydney Wellington Durban Toronto
97. Gmelin K, Kommerell B, Waldherr R, v. Ehrlich B (1980)
Intranuclear virus-like particles in a case of sporadic non-A, non-B
hepatitis virus
J Med Virol 5: 317 - 322
98. Goldfield M, Black HC, Bill J, Srihongse S, Pizutti W (1975)
The consequences of administering blood pretested for HBsAg by third
generation techniques: a progress report
Am J Med Sci 270: 335 - 342

99. Grimaud JA, Peyrol S, Vitvitski L, Chevallier-Queyron P, Trepo C (1980)
Hepatic intranuclear particles in patients with non-A, non-B hepatitis
N Engl J Med 303: 818 - 819
100. Gupta B, Agarwal S, Joshi W (1978)
Maternal/fetal transmission of HBsAg negative hepatitis (lett.)
Lancet II: 740
101. Guyer B, Bradley DW, Bryan JA, Maynard JE (1979)
Non-A, non-B hepatitis among participants in a plasmapheresis stimulation program
J Infect Dis 139: 634 - 640
102. Gyorkey F, Sinkovics JG, Min KW, Gyorkey P (1972)
A morphologic study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen diseases
Am J Med 53: 148
103. Havens WP Jr. (1945)
Experiment in cross immunity between infectious hepatitis and homologous serum jaundice
Proc Soc Exp Biol Med 59: 148 - 150
104. Henle W, Henle G, Scriba M, Joyner CR, Harrison FS, v Essen R, Paloheimo J, Klemola E (1970)
Antibody responses to the Epstein-Barr virus and cytomegalovirus after open-heart and other surgery
N Engl J Med 282: 1068 - 1074
105. Hollinger FB, Gitnick GL, Aach RD (1978)
Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion-transmitted viruses study group
Intervirology 10: 60 - 68

106. Hollinger FB, Mosley JW, Szmuness W, Aach RD, Peters RL, Stevens C (1980)
Transfusion transmitted viruses study: experimental evidence for two non-A, non-B hepatitis agents
J Infect Dis 142: 400 - 407
107. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Tabor E, Feinstone SM, Barker LF, Purcell RH (1977)
Transmission of non-A, non-B hepatitis
Ann Int Med 87: 14 - 20
108. Hoofnagle JH, Michalek T, Nowoslawski A, Gerety RJ, Barker LF (1978)
Immunofluorescence microscopy in experimentally induced type B hepatitis in chimpanzee
Gastroenterology 74: 182 - 187
109. Hoofnagle JH (1979)
Acute hepatitis
in: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds.)
Principles and practice of infectious diseases
New York, Chichester, Brisbane, Toronto, pp. 1043 - 1061
110. Hoofnagle JH, Feinstone SM (1981)a
Serological tests for non-A, non-B hepatitis: Controversy
Liver 1: 177 - 182
111. Hoofnagle JH (1981)b
Precipitin system detected in sera from patients with non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 7: 315 - 319
112. Iwarson S, Lindberg J, Lundin P (1979)
Progression of hepatitis non-A, non-B to chronic active hepatitis (a histological follow-up of two cases)
J Clin Path 32: 351 - 355

113. Iwarson S (1982)
Epidemiology of sporadic hepatitis non-A, non-B
Proc 2nd Symp Viral Hepatitis, Munich
114. Jackson D, Tabor E, Gerety RJ (1979)
Acute non-A, non-B hepatitis: specific ultrastructural alterations in
endoplasmic reticulum of infected hepatocytes
Lancet I, 8128: 1249 - 1250
115. Johannesen JV (Ed) (1979)
Electron microscopy in human medicine
Vol. 8: The liver
McGraw-Hill, New York et al.
116. Kabiri M, Tabor E, Gerety GJ (1979)
Antigen-antibody system associated with non-A, non-B hepatitis detected
by indirect immunofluorescence
Lancet IV: 221 - 224
117. Kamimura T, Ponzetto A, Bonino F, Feinstone SM, Gerin JL, Purcell RH
(1983)
Cytoplasmic tubular structures in liver of HBsAg carrier chimpanzees
infected with delta agent and comparison with cytoplasmic structures in
non-A, non-B hepatitis
Hepatology 3: 631 - 637
118. Karayannis P, Scheuer PJ, Bamber M, Cohn D, Hurn BAL, Thomas HC (1983)
Experimental infection of Tamarins with human non-A, non-B hepatitis
virus
J Med Virol 11: 251 - 256
119. Kerr JFR, Cooksley WGE, Searle J, Halliday JW, Holder L, Roberts I,
Burnett W, Powell LW (1979)
The nature of piecemeal necrosis in chronic active hepatitis
Lancet II: 827 - 828

120. Klingenstein RJ, Savarese AM, Dienstag JL, Rubin RH, Bhan AK (1981)
Immunoregulatory T cell subsets in acute and chronic hepatitis (abstr.)
Hepatology 1: 523

121. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG (1977)
Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of g-globulin prophylaxis in its prevention
Gastroenterology 72: 902 - 909

122. Koff RS, Pannuti CS, Pereira MLG, Hansson BG, Dienstag JL, Neto VA, Wong DC, Purcell RH (1982)
Hepatitis A and non-A, non-B viral hepatitis in Sao Paulo, Brazil: epidemiological, clinical, and laboratory comparisons in hospitalized patients
Hepatology 2: 445 - 448

123. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL (1980)
The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis
Gastroenterology 79: 893 - 898

124. Krugman S (1976)
Viral hepatitis: Overview and historical perspective
Yale J Biol Med 49: 199 - 203

125. Kryger P, Aldershvile J, Christoffersen P, Hardt F, Nuhl E, Mathiessen LR, Nielsen JO, Poulsen H (1980)
Acute non-A, non-B hepatitis - clinical, epidemiological and histological characteristics
Scand J Infect Dis 12: 165 - 169

126. Kryger P, Christoffersen P & the Copenhagen Hepatitis Acuta Programme (1982):
Light microscopic morphology of acute hepatitis non-A, non-B. A comparison with hepatitis type A and B
Liver 2: 200 - 206

127. Kryger P (1983)
Non-A, non-B hepatitis. Serological, clinical, morphological and prognostic aspects
Liver 3: 176 - 198
128. Kuznetsov SV, Favorov MO, Mikhailov MI, Ketiladze ES, Bykovsky AF, Zhdanov VM (1983)
Structural changes in hepatic cells of a non-A, non-B hepatitis patient
Hepatology (Falck) 13: 96 - 97
129. Levin S, Hahn T (1982)
Interferon system in acute viral hepatitis
Lancet I: 592 - 594
130. Liehr H, Seelig R, Seelig HP (1984)
Die Bedeutung der non-A, non-B Infektion bei akuten und chronischen Lebererkrankungen
Lebensvers Med 36: 123 - 126
131. Machii A, Nitta Y, Murakami Y (1979)
Course and prognosis of type B and type non-B chronic liver diseases
Acta Hepatol Japon 20: 905 - 911
132. Manns M, Arnold W, Meyer zum Büschenfelde KH, Nagai S, Hoffmann H (1981)
Studies on anti-LSP autoantibodies in acute and chronic non-B hepatitis - evidence for the lack of anti-LSP in non-A, non-B viral hepatitis
Klin Wschr 59: 685 - 689
133. Marciano-Cabral F, Rublee KL, Carithers RL, Galen EA, Sobieski TJ, Cabral GA (1981)
Chronic non-A, non-B hepatitis: ultrastructural and serologic studies
Hepatology 6: 575 - 582

134. Mathiesen LR, Papaevangelou G, Purcell RH, Grammatikopoulos D, Contoyannis P, Wong D (1980)
Etiological characterization of hepatitis B surface antigen-negative hepatitis among adult patients in Athens, Greece
J Clin Microbiol 11: 297 - 300
135. Mathiesen LR (1981)
The hepatitis A virus infection
Liver 1: 81 - 109
136. Maugh TH (1980)
Where is the hepatitis C virus ?
Science 210: 999 - 1000
137. Maupas P, Cuorsaget P, Drucker J (1979)
Hepatitis A and non-A, non-B infections and primary liver cancer
5th Int Congr Liver Dis, Basel, October
138. Maynard JE, Hadler SC, Francis DP (1983)
Epidemiology of non-A/non-B hepatitis
In: Deinhardt F, Deinhardt J (eds.)
Viral hepatitis. Laboratory and clinical science
New York: Marcel Dekker, pp. 231 - 238
139. McCaul TF, Tsiquaye KN, Tovey G, Hames C, Zuckerman AJ (1982)a
Application of electron microscopy to the study of structural changes in the liver in non-A, non-B hepatitis
J Virol Meth 4: 87 - 106
140. McCaul TF, Tsiquaye KN, Tovey G, Hames C, Lu AZ, Hølegren DN, Zuckerman AJ (1982)b
A study of ultrastructural alterations in experimental non-A, non-B hepatitis by electron-beam analysis
Brit J Exp Pathol 63: 325 - 329

141. McCaul TF, Tsiquaye KN, Tovey G, Duermeyer W, Zuckerman AJ (1982)c
Examination of cristalline arrays in non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 9: 185 - 188

142. Meliconi R, Baraldini M, Stefanini GF, Facchini A, Miglio F,
Bortolotti F, Alberti A, Realdi G, Amoroso P (1981)
Antibodies against human liver specific protein (LSP) in acute and
chronic viral hepatitis types A, B, and non-A, non-B
Clin Exp Immunol 46: 382 - 390

143. Meliconi R, Perperas A, Jensen D, Alberti A, McFarlane IG,
Eddleston ALWF, Williams R (1982)
Anti-LSP antibodies in acute liver disease
Gut 23: 603 - 607

144. Meyers JD, Dienstag JL, Purcell RH, Thomas ED, Holmes KH (1977)
Parenterally transmitted non-A, non-B hepatitis. An epidemic reassessed
Ann Int Med 87: 57 - 59

145. Miller DJ, Dwyer JM, Klatskin G (1977)
HBsAg-positive hepatitis: predominance of T-lymphocytes in hepatic
infiltrates
Clin Res 24: 289A

146. Mondelli M, Eddleston ALWF (1984)
Clinical aspects of viral hepatitis in Japan
Int Symp Viral Hepatitis, Munich, Germany

147. Mori Y, Ogata S, Ata S, Nakano Y (1980)
Virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis
Microbiol Immunol 24: 1127 - 1130

148. Müller R, Willers H, Knocke KW, Sipos S, Höpken W (1979b)
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis non-A, non-B
Dtsch Med Wschr 104: 1471 - 1474

149. Norkrans G (1978)
Clinical epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B, and "non-A, non-B"
Scand J Infect Dis Suppl. 17: 1 - 44
150. Norkrans G, Frösner GG, Hermodsson S, Iwarson S (1979)
Clinical, epidemiological and prognostical aspects of hepatitis non-A, non-B - a comparison with hepatitis A and B
Scand J Inf Dis 11: 259 - 264
151. Norkrans G, Nilsson LA, Frösner G, Wahl M, Iwarson S (1980)
Serum immunoglobulin levels in hepatitis non-A, non-B: a comparison with hepatitis A and B
Infection 8: 98 - 100
152. Norkrans G, Widell A, Teger-Nilsson AC, Kjellman H, Frösner G, Iwarson S (1981)
Acute hepatitis non-A, non-B following administration of factor VIII concentrates
Vox Sang 41: 129 - 133
153. Omata M, Iwama S, Sumida M, Ito Y, Okuda K (1981)
Clinico - pathological study of acute non-A, non-B post transfusion hepatitis: histological features of liver biopsies in acute phase
Liver 1: 201 - 208
154. Ortona L, Laghi V, Cauda R, Nervo P (1980)
Immune response to rabbit liver-specific lipoprotein in acute viral hepatitis
Clin Exp Immunol 42: 436 - 440
155. Papaevangelou G, Economidou J, Roumeliotou A, Adrachta D, Parcha S (1979)
Epstein-Barr virus infection in polytransfused patients with homozygous β -thalassaemia
Vox Sang 37: 305 - 309

156. Pape GR, Rieber EP, Eisenburg J, Hoffmann R, Balch CM, Paumgartner G, Riethmüller G (1983)
Involvement of the cytotoxic/suppressor T-cell subset in liver tissue injury of patients with acute and chronic liver disease
Gastroenterology 85: 657 - 662
157. Pessayre D, Bichara M, Feldmann G (1979)
Perhexilene maleate-induced cirrhosis
Gastroenterology 76: 170 - 177
158. Pfeifer U, Thomssen R, Legler K, Böttcher U, Gerlich W, Weinmann E, Klinge O (1980)
Experimental non-A, non-B hepatitis: four types of cytoplasmic alterations in hepatocytes of infected chimpanzees.
Virch Arch B Cell Path 32: 233 - 243
159. Popkin TJ, Feinstone SM, Purcell RH (1984)
Electron microscopic changes in non-A, non-B hepatitis: A reevaluation
5th Int Symp Viral Hepatitis, San Francisco, 8th - 10th march
160. Popper H, Paronetto F, Schaffner F (1965)
Immune processes in the pathogenesis of the liver disease
NY Acad Sci 124: 781 - 799
161. Popper H, Gerber MA, Thung S (1979)
Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma
Int Symp Viral Hepatitis, Munich, Germany
162. Popper H, Dienstag JL, Feinstone SM, Alter HJ, Purcell RH (1980)a
Lessons from the pathology of viral hepatitis in chimpanzees
In: Bianchi L, Gerok W, Sickinger K, Stalder GA (eds.)
Virus and the liver
Lancaster: MTP Press, pg. 137 - 150

163. Popper H, Dienstag JL, Feinstone SM, Alter HJ, Purcell RH (1980)b
The pathology of viral hepatitis in chimpanzees
Virch Arch A Path Anat 387: 91 - 106
164. Popper H (1982)
Morphology of hepatitis non-A, non-B
Int Symp Viral Hepatitis, Vienna
165. Popper H, Thung SN, Gerber MA, Hadler SC, DeMonzon M, Ponzetto A,
Anzola E, Rivera D, Mondolfi A, Bracko A, Francis DP, Gerin JL,
Maynard JE, Purcell RH (1983)
Histologic study of severe Delta Agent infection in venezuelan indians
Hepatology 3: 906 - 912
166. Poralla T, Hütteroth TH, Meyer zum Büschenfelde KH (1984)
Cellular cytotoxicity against autologous hepatocytes in acute and
chronic non-A, non-B hepatitis
Gut 25: 114 - 120
167. Poulsen H, Christoffersen P (1969)
Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs
of viral hepatitis
Acta Pathol Microbiol Scand 76: 383 - 390
168. Poulsen H, Christoffersen P (1972)
Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and cirr-
hosis. A review of morphological and clinical, biological and immunolo-
gic features
Human Pathol 2: 217 - 225
169. Poulsen H, Christoffersen P (1979)
Atlas of liver biopsies
Munksgaard, Co

170. Poulsen H (1980)

Histopathology of NANB hepatitis. Round table discussion on non-A, non-B hepatitis

In: Bianchi L, Gerok W, Sickinger K, Stalder GA (eds.)

Virus and the liver

MTP Press, Lancaster pg. 120

171. Poulsen H (1980)

Histological findings in the initial biopsies from patients developing chronic aggressive hepatitis and for cirrhosis from acute hepatitis non-A, non-B

Int Symp Hepatitis non-A, non-B, Vienna, Austria

172. Prince AM, Brotman B, van den Ende MC, Richardson L, Kellner A (1978)

Non-A, non-B hepatitis: identification of a virus specific antigen and antibody: a preliminary report

in: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R (eds.): Viral hepatitis

Philadelphia, Franklin Institute Press, pp. 633 - 640

173. Prince AM, Treppe C, Vitvitski L, Brotman B, Richardson L, Huang CY, Vnek J, van der Ende MC, Hantz O (1979)

Characterization of virus specific antigens and associated particles

Gastroenterology 77: A 33

174. Prince AM, Huima T, Williams BAA, Bardina L, Brotman B (1984)

Isolation of a virus from chimpanzee liver cell cultures inoculated with sera containing the agent of non-A, non-B hepatitis

Lancet II: 1071 - 1075

175. Purcell RH, Walsh JH, Holland PV, Morrow AG, Wood S, Chanock RM (1971)

Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis

J Infect Dis 123: 406 - 413

176. Purcell RH, Alter HJ, Dienstag JL (1976)

Non-A, non-B hepatitis

Yale J Biol Med 49: 243 - 250

177. Rakela J, Nugent E, Mosley JW (1977)
Viral hepatitis: enzyme assays and serologic procedures in the study of
an epidemic
Am J Epidemiol 106: 493 - 501
178. Rakela J, Redeker AG (1979)
Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis
Gastroenterology 77: 1200 - 1202
179. Renger F, Frank KH, Reimann W, Porst H, Tschöpel L, Lehmann HU (1979)
Erste Ergebnisse zur Virushepatitis C als klinisch und immunologisch
definierbare Form der non-A, non-B Hepatitiden
Med akt 5: 518 - 519
180. Renger F, Frank KH, Porst H, Kinkel K (1980)
Klinische und immunologische Parameter zur non-A, non-B Hepatitis und
daraus abzuleitende Empfehlungen für die Früherkennung und Prophylaxe
in den Dialysezentren
Dtsch Ges Wesen 35: 443 - 445
181. Resnick RH, Stone K, Antonioli D (1982)
Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B post-
transfusion hepatitis (abstr.)
Hepatology 2: 673
182. Rizzetto M, Shih JW-K, Gerin JL (1980)
The hepatitis B virus-associated delta-antigen: isolation from liver,
development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and
anti-delta and partial characterization of delta antigen
J Immunol 125: 318 - 324
183. Rizzetto M (1982)
Delta-agent hepatitis
Proc 2nd Int Symp Viral Hepatitis, Munich

184. Rizetto M (1983)
The delta agent
Hepatology 3: 729 - 737
185. Rugge M, Vanstapel MJ, Ninfo V, Realdi G, Tremolada F, Montanari PG, VanDamme B, Fevery J, DeGrootte J, Desmet VJ (1983)
Comparative histology of acute hepatitis B and non-A, non-B in Leuven and Padova
Virch Arch A Path Anat 401: 275 - 288
186. Schaff Z, Lapis K, Keresztury S, Kollath Z, Herics M, Hollos I (1982)
Occurrence of tubuloreticular inclusions in acute viral hepatitis
Ultrastruct Pathol 3: 169 - 173
187. Schaff Z, Tabor E, Jackson DR, Gerety RJ (1983)
AIDS-associated ultrastructural changes
Lancet I: 1336
188. Schaff ZS, Tabor E, Jackson DR, Gerety RJ (1984)
Ultrastructural alterations in serial liver biopsy specimens from chimpanzees experimentally infected with a human non-A, non-B hepatitis agent
Virch Arch B 45: 301 - 312
189. Scheuer PJ (1980)
Liver biopsy interpretation
Baillière-Tindall, London
190. Scheuer PJ, Teixeira MR jr., Weller IVD, Murray A, Bamber M, Thomas HC, Sherlock S (1981)
Pathology of acute hepatitis A, B and non-A, non-B
J Pathol 134: 323 - 234
191. Schmid M, Pirovino M, Altorfer J, Gudat F, Bianchi L (1982)
Hepatitis non-A, non-B: are there any specific lightmicroscopical features?
Liver 2: 61 - 67

192. Seef LB, Wright EC, Zimmerman HJ, Hoofnagle HJ, Dietz AA, Felsher BF, Garcia-Pont PH, Gerety RJ, Greenlee HB, Kiernan T, Levy CM, Nath N, Schiff ER, Schwartz C, Tabor E, Tamburro C, Vlahcevic Z, Zemel R, Zimmon DS (1978)
Posttransfusion hepatitis, 1973 - 1975: a Veterans Administration cooperative study
In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R (eds.)
Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Institute Press, pp. 371 - 381
193. Seto B, Coleman WG, Iwarson S, Gerety RJ (1984)
Detection of reverse transcriptase activity in association with the non-A, non-B hepatitis agent(s)
Lancet II: 941 - 943
194. Shimizu YK, Feinstone SM, Purcell RH, Alter HJ, London WT (1979)
Non-A, non-B hepatitis: ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees
Science 205: 197 - 205
195. Shirachi R, Shiraishi H, Tateda A, Kikuchi K, Ishida N (1978)
Hepatitis "C"-Antigen in non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Lancet II: 853 - 856
196. Simon N, Mery JP, Trepo C, Vitvitski L, Courouce AM (1980)
A non-A, non-B hepatitis epidemic in a HB antigen-free hemodialysis unit: demonstration of serological markers of non-A, non-B virus
Proc Eur Dial Transplant Assoc 17: 173 - 178
197. Spichtin HP, Gudat F, Schmid M, Pirovino M, Altorfer J, Bianchi L (1982)
Microtubular aggregates in human chronic non-A, non-B hepatitis with bridging hepatic necrosis and multinucleated hepatocytic giant cells
Liver 2: 355 - 360

198. Spichtin HP, Eder G, Gudat F, Krey G, Bianchi L (1983)
Ultrastructural alterations in hepatocytes and sinus endothelia in experimental non-A, non-B hepatitis in chimpanzees with and without immunoglobulin prophylaxis
J Med Virol 12: 215 - 226
199. Spichtin HP, Gudat F, Berthold H, Krey G, Schmid M, Pirovino M, Altorfer J, Stalder G, Eder G, Bianchi L (1984)
Nuclear particles of non-A, non-B type in healthy volunteers and patients with hepatitis B
Hepatology 4: 510 - 514
200. Stern H (1972)
Cytomegalovirus and EB virus infections of the liver
Brit Med Bull 28: 180 - 185
201. Sternberger LA (1979)
Immunocytochemistry
Wiley & Sons, New York, Chichester et al., 2nd Edition
202. Suh DJ, White Y, Eddlestone ALW, Amini S, Tsiquaye K, Zuckerman AJ, Williams R (1981)
Specificity of an immunoprecipitin-test for non-A, non-B hepatitis
Lancet I: 178 - 180
203. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, Seef LB, Hoofnagle JH, Jackson DR, April M, Barke LF, Pineda-Tamondong G (1978)
Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee
Lancet I: 463 - 466
204. Tabor E, April M, Seef LB, Gerety RJ (1979)a
Acute non-A, non-B hepatitis - prolonged presence of the infectious agent in blood
Gastroenterology 76: 680 - 684

205. Tabor E, Mitchell FD, Goudeau AM, Gerety RJ (1979)b
Detection of an antigen-antibody system in serum associated with human non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 4: 161 - 169
206. Tabor E, Seef LB, Gerety RJ (1980)
Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state: transmissible agent documented in one patient over six-year period
N Engl J Med 303: 139 - 143
207. Tabor E (1981)
Development and application of the chimpanzee animal model for human non-A, non-B hepatitis
In: Gerety RJ (ed.): non-A, non-B hepatitis
New York: Acad Press, pp. 189 - 206
208. Tabor E, Gerety RJ (1982)
The chimpanzee animal model for non-A, non-B hepatitis: new applications
In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.): Viral hepatitis
Philadelphia: Franklin Inst Press, pp. 305 - 307
209. Tage-Jensen U, Permin H, Hardt F et al. (1980)
Circulating autoantibodies in patients with acute viral hepatitis: relation to etiology and clinical course
Scand J Gastroenterol 15: 229 - 235
210. Tateda A, Kikuchi K, Numazaki Y, Shirachi R, Ishida N (1979)
Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis surface antigen
J Infect Dis 139: 511 - 518
211. Thaler H (1982)a
Post - infantile giant cell hepatitis
Liver 2: 393 - 403

212. Thaler H (1982)b
Leberkrankheiten. Histologie, Pathophysiologie, Klinik
Springer Berlin, Heidelberg, New York
213. Thomas HC, Bamber M, Trepo C, Murray A, Arbohrh BAM, Scheuer PJ,
Kernoff PBA, Sherlock S (1982)
Hepatitis non-A, non-B in hemophiliacs
in: Schmid et al. 1982 s.d.
214. Thorne CHM, Higgins GR, Ulich TR, Gitnick GL, Lewin KJ (1982)
A histologic comparison of hepatitis B with non-A, non-B chronic active
hepatitis
Arch Path Lab Med 106: 433 - 436
215. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak C, Edwards VM, Mosley JW (1981)
Studies on maternal-infant transmission of the viruses which cause
acute hepatitis
Gastroenterology 80: 999 - 1004
216. Trepo C, Vitvitski L, Hantz O, Pichoud C, Grimaud JA, Blanchy B,
Septjam M (1980)
Characterization and detection of three non-A, non-B hepatitis virus
antigens
Int Symp Hepatitis non-A, non-B, Vienna, Austria
217. Trepo C, Vivitsky L, Hantz O, Chevallier P, Lehman H, Schlaak M,
Sepetjan M (1981)
Detection by immunofluorescence of a new "core like" Ag/Ab system in
liver and serum of patients with non-A, non-B hepatitis
Liver 1: 191 - 200
218. Trepo C, Chossegras P, Vitvitiski L, Chevallier P, Noly J, Grimaud JA,
Septjan M (1982)
Detection of HBc without HBsAG in the liver
17th Meeting EASL, Gotenburg, Sweden Sept 9 - 11

219. Trepo C, Degos F, Degotte C, Vitvitski L, Desormeaux J, Lacour B, Feldman G, Brangier J, Brunet P (1982)
Transmission of hepatitis B like non-A, non-B hepatitis and associated markers to chimpanzees succesfully immunized against HBV (abstr.)
Hepatology 2: 686
220. Trump BF, Kim KM, Iseri OA (1976)
Cellular pathophysiology of hepatitis
Am J Clin Path 65,5 Suppl: 828 - 847
221. Tsiquaye KN, Bird RG, Tovey G, Wyke RJ, Williams R, Zuckerman AJ (1980)
Further evidence of cellular changes associated with non-A, non-B hepatitis
J Med Virol 5: 63 - 71
222. Tsiquaye KN, Amini S, Kessler H, Bird RG, Tovey G, Zuckerman AJ (1981)
Ultrastructural changes in the liver in experimental non-A, non-B hepatitis
Brit J Exp Path 62: 41 - 51
223. Tsiquaye KN (1982)
Transfusion-associated hepatitis in United Kingdom
Proc 2nd Int Symp Viral Hepatitis, Munich
224. Vanstapel MJ, Vansteenberghe W, DeWolf-Peeters C, Desmyter J, Fevery J, DeGrootte J, Desmet VJ (1983)
Prognostic significance of piecemeal necrosis in acute viral hepatitis
Liver 3: 46 - 57
225. Villarejos VM, Visona KA, Eduarte A CA, Provost PHJ, Hilleman MR (1975)
Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica
N Engl J Med 293: 1350 - 1352

226. Vitvitski L, Trépo C, Prince AM, Brotman B (1979)
Detection of virus associated antigen in serum and liver of patients
with non-A, non-B hepatitis
Lancet II: 1263 - 1267
227. Vogt M, Bettex JD, Lüthy R (1983)
Erworbenes Immundefekt Syndrom (AIDS)
Dtsch Med Wschr 108: 1927 - 1933
228. Vyas GN (Ed.) (1978)
Viral hepatitis
Franklin Institute Press, Philadelphia
229. Wands JR, Lieberman HM, Muchmore E, Isselbacher KJ, Shafritz DA (1982)
Detection and transmission in chimpanzees of hepatitis B virus-related
agents formerly designated "non-A, non-B hepatitis"
Proc Natl Acad Sci USA 79: 7552 - 7556
230. Werner J (1984)
Medizinische Statistik
München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg
231. Woodman HT, Weiser MM, Venuto R, Walshe J (1980)
Outbreak of non-A, non-B hepatitis in a dialysis unit and its
characterization (abstr.)
Gastroenterology 79: 1068
232. Wyke RJ, Thornton A, Portman B, Zuckerman AJ, Tsiquaye KN, White Y,
Das PK, Williams R (1979)
Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor-IX
concentrates after fatal complications in patients with chronic liver
disease
Lancet I: 520 - 524

233. Yoshizawa H, Itoh Y, Kitajima Sh, Tanaka A, Nojiri T, Miyakawa Y, Mayumi M (1981)
Demonstration of two different types of non-A, non-B hepatitis by reinjection and cross-challenge studies in chimpanzees
Gastroenterology 81: 107 - 113
234. Zhuang H, Kaldor J, Locarnini SA, Gust ID (1982)
Serum immunoglobulin levels in acute A, B, and non-A, non-B hepatitis
Gastroenterology 82: 549 - 553

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. S. BLÖMCKE danke ich für die Anregung sowie ständige unermüdliche Ermutigung, Förderung, Beratung und geduldige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herr Prof. Dr. P.-H. KRAUSE (Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln) gab die Idee und erste Anstöße zur Gestaltung dieser Arbeit, ihm möchte ich an dieser Stelle danken.

Herr Dr. H. P. DIENES (Pathologisches Institut, Universität Mainz) ermöglichte, daß ich einen Teil der elektronenmikroskopischen Untersuchungen am "Laboratory of Infectious Diseases" (Dr. R. Purcell) am National Institute of Health, Bethesda/Md., durchführen konnte. Ihm möchte ich dafür und für die ständige Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchsicht der Präparate danken.

Eine morphologische Arbeit ist weitgehend abhängig von der Qualität der Gewebepräparation. Für die ausgezeichnete technische Assistenz bei der Anfertigung zahlreicher zusätzlicher Schnitte, der Durchführung der Immunhistochemie und der Semi- und Ultradünnschnitte danke ich insbesondere Frau M. MÖLLER (Labor für Immunpathologie) und Frau A. SMITH (Labor für Elektronenmikroskopie) sowie den Damen des Eingangslabors unseres Institutes.

Herr Dr. H. WATANABE hat an einem Teil der elektronenmikroskopischen Untersuchungen teilgenommen. Ihm möchte ich für viele Hinweise und Anregungen danken.

Frau R. TIBURTIUS danke ich für die Durchführung der Fotoarbeiten.

Nicht zuletzt danke ich meinen ärztlichen Kollegen im Institut für Pathologie für ihre Bereitschaft zur Unterstützung bei der Bewältigung der im Zuge der Fertigstellung der Arbeit entstehenden zeitlichen Belastungen.

LEBENS LAUF

Am 12. 2. 1945 wurde ich als viertes Kind des Arztes Dr. Hans Lobeck und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Viehweg in Crostau/Sachsen geboren.

Von 1951 - 1959 besuchte ich die Grundschule in Berggießhübel bei Pirna/Sa. und von 1959 bis 1963 die erweiterte Oberschule in Pirna/Sa., die ich im September 1963 mit dem Abitur abschloß.

Nach Ableistung eines einjährigen Pflichtpraktikums im Bergarbeiterkrankenhaus Erlabrunn im Erzgebirge begann ich im September 1964 das Studium der Humanmedizin an der Karl-Marx-Universität Leipzig, das ich im Juli 1970 mit dem Erhalt der Approbation als Arzt abschloß.

Im Dezember 1970 erwarb ich den akademischen Grad (DDR) eines "Diplom-Mediziners" mit einer Arbeit "Zur wissenschaftlich-begründeten Arzneimittelanwendung unter besonderer Berücksichtigung der Vasodilantien", die ich am Institut für Pharmakologie der Universität Leipzig durchführte.

Meine Fachausbildung als Pathologe begann ich im Januar 1971 am Institut für Pathologie (Dir.: OMR Dr. S. SCHEID) des Bezirkskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt, setzte sie im Februar 1972 am Institut für Pathologie (Dir.: OMR Dr. G. BAUKE) des Städtischen Klinikums Berlin-Buch fort und erwarb im Mai 1976 nach entsprechender Prüfung die Facharztanerkennung für das Fach "Pathologische Anatomie".

Nach meiner Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland nahm ich im Dezember 1979 die Arbeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pathologie (Dir.: Prof. Dr. S. BLÜMCKE) der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg auf.

Ich bin seit 1975 verheiratet mit Anna Franziska, geb. Brockhage. Wir haben zwei Kinder: der Sohn Fritz-Rudolf wurde am 6.2.1975, die Tochter Lisa am 4.10. 1977 geboren.

